

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**VALOR DE LA MEDIDA NO INVASIVA DEL FLUJO
SANGUINEO PORTAL Y DEL ANTEBRAZO PARA PREDECIR
LA RESPUESTA DE LA PRESION PORTAL AL PROPRANOLOL**

Res. FM: 15661.

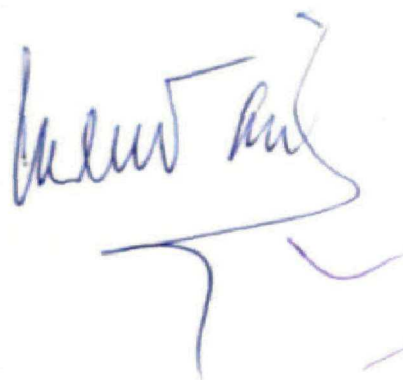


JOSE LUIS CALLEJA PANERO

1997

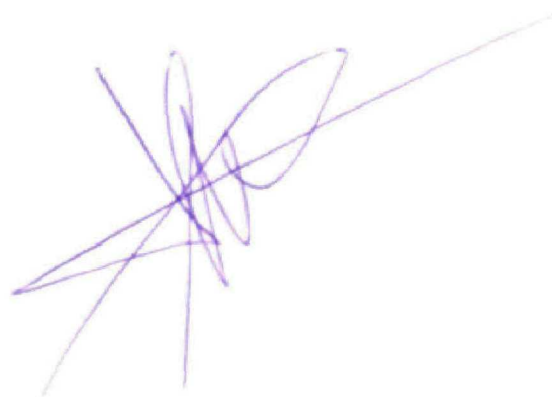
Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de NO SE CALIFICA

Madrid, 27 de junio, 1957

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Juan Ruiz'.

A handwritten signature in blue ink, enclosed within a hand-drawn oval.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'S. Ruiz'.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke.



**D. AGUSTIN ALBILLOS MARTINEZ, PROFESOR TITULAR DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALA
DE HENARES**

CERTIFICA QUE:

Don **JOSE LUIS CALLEJA PANERO** ha realizado bajo mi dirección en la Clínica Puerta de Hierro la Tesis Doctoral titulada **"Valor de la medida no invasiva del flujo sanguíneo portal y del antebrazo para predecir la respuesta de la presión portal al propranolol"**.

Y para que conste donde proceda, se firma el presente certificado en Madrid a cinco de Mayo de mil novecientos noventa y siete.

D. PEDRO ESCARTIN MARIN, PROFESOR TITULAR DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE MADRID Y JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DE
LA CLINICA PUERTA DE HIERRO

CERTIFICA QUE:

Don **JOSE LUIS CALLEJA PANERO** ha realizado bajo mi tutoría en
la Clínica Puerta de Hierro la Tesis Doctoral titulada **"Valor de la
medida no invasiva del flujo sanguíneo portal y del antebrazo
para predecir la respuesta de la presión portal al propranolol"**.

Y para que conste donde proceda, se firma el presente certificado
en Madrid a cinco de Mayo de mil novecientos noventa y siete.



A mi padre
A Charo y Beatriz

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Agostín Aguilera por haber aceptado de inmediato la realización y supervisión de este trabajo, por haberme permitido trabajar bajo su dirección y por haberme brindado su apoyo y colaboración.

Al Dr. Pedro Espinosa por haberme brindado su apoyo y colaboración, por haberme permitido trabajar bajo su dirección y por haberme brindado su apoyo y colaboración.

Al Dr. Luis Alberto García por haberme brindado su apoyo y colaboración, por haberme permitido trabajar bajo su dirección y por haberme brindado su apoyo y colaboración.

Al Dr. Valerín Cárdenas por haberme brindado su apoyo y colaboración.

A Maca

Al Dr. Guillermo Cárdenas por haberme brindado su apoyo y colaboración, por haberme permitido trabajar bajo su dirección y por haberme brindado su apoyo y colaboración.

A la Dra. María Elena Cárdenas por haberme brindado su apoyo y colaboración, por haberme permitido trabajar bajo su dirección y por haberme brindado su apoyo y colaboración.

A la Dra. María Elena Cárdenas por haberme brindado su apoyo y colaboración, por haberme permitido trabajar bajo su dirección y por haberme brindado su apoyo y colaboración.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Agustín Albillos Martínez, director de esta tesis, por su constante apoyo, estímulo amistad y confianza. A él le debo no solo el haberme transmitido una forma de pensar y de trabajar, sino el haber convertido mi profesión en algo apasionante.

Al Dr. Pedro Escartín Marin, tutor de esta tesis, por su decisiva contribución a mi formación como médico y por brindarme su experiencia para este trabajo. Siempre le estaré agradecido por su desinteresado apoyo y confianza en mí.

Al Dr. Luis Abreu García, por sus consejos y por su amistad. Su cariño, sus enseñanzas y su ejemplo han dejado en mí una huella imborrable.

Al Dr. Valentín Cuervas Mons, por su amistad, estímulo y apoyo.

Al Dr. Guillermo Cacho Acosta, por su colaboración en este trabajo, y sobre todo por saber ser amigo, aún en los momentos difíciles.

A la Dra. María Pérez Páramo por su inestimable contribución en la parte ecográfica de este trabajo.

A la Dra. Irma Rossi y a Carmen Pereda, por su afecto y su insustituible colaboración desde el laboratorio.

A todos mis compañeros del Servicio de Gastroenterología de la Clínica Puerta de Hierro. Su presencia ha constituido un estímulo constante para la realización de este trabajo.

A la Clínica Puerta de Hierro, que me ha proporcionado la formación y medios necesarios para desarrollar este trabajo.

A todas las personas, que aún sin ser nombradas de forma explícita, han contribuido a la realización de este estudio.

A los enfermos, que por sí mismos justifican este estudio.

A mi primer y mejor maestro, mi padre, el Dr. Jose Luis Calleja Canelas, que supo transmitirme su pasión por la medicina y su respeto y amor hacia los enfermos. A él le debo todo lo que soy. Nunca le podré agradecer su cariño y comprensión como padre.

A la memoria de mi madre, por todo lo que me dio.

A Maca, por haber padecido en silencio mi falta de tiempo y dedicación hacia ella. Por su paciencia, amor, comprensión y ayuda en los momentos difíciles. A ella es a quien dedico esta tesis.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

cm: centímetros

CV: Coeficiente de Variación

dl: decilitros

DPPI: Derivación portosistémica percutánea intrahepática

GPVH: Gradiente de presión venosa hepática

Hg: Mercurio

kg: kilogramos

mg: miligramos

mHz: megahertzios

min: minutos

ml: mililitros

mm: milímetros

nm: nanómetros

μl: microlitros

seg: segundos

1. INTRODUCCION

1.1 Concepto de Fibra Óptica y Fibras

1.2 Tipos de fibras de acuerdo a su estructura

1.2.1 Fibras de núcleo y vaina homogéneas

1.2.2 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.3 Historia actual de la fibra óptica en la actualidad

1.4 Principios de la fibra óptica

1.4.1 Reflexión interna total

1.4.2 Reflexión interna total

1.5 Tipos de fibras de acuerdo a su estructura

1.5.1 Fibras de núcleo y vaina homogéneas

1.5.2 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.5.3 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.5.4 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.6 Tipos de fibras de acuerdo a su estructura

1.6.1 Fibras de núcleo y vaina homogéneas

1.6.2 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.6.3 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.6.4 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.6.5 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.6.6 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.6.7 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

1.6.8 Fibras de núcleo y vaina heterogéneas

ÍNDICE

1.- INTRODUCCION	1
-1.1-Concepto de Hipertensión Portal	1
-1.2-Fisiopatología de la hipertensión portal	1
-1.2.1-Aumento de la resistencia al flujo portal	3
-1.2.2-Aumento del flujo venoso portal	4
-1.3-Historia natural de las varices esofago-gástricas en la cirrosis hepática	6
-1.3.1-Desarrollo	6
-1.3.2-Rotura	8
-1.4-Primer sangrado: factores de riesgo	9
-1.4.1-Parámetros clínicos	9
-1.4.2-Parámetros endoscópicos	10
-1.4.3-Parámetros hemodinámicos	11
-1.4.4-Parámetros ultrasonográficos	13
-1.5-Resangrado: factores de riesgo	14
-1.6-Tratamiento de la hipertensión portal	16
-1.6.1-Tratamiento farmacológico	17
-1.6.1.a- Bases racionales	17
-1.6.1.b- Alternativas farmacológicas	19
-1.6.1.c- Métodos de valoración de la respuesta farmacológica	27
-1.6.1.d- Estado actual del tratamiento farmacológico*	30
-1.6.2-Otros tratamientos	33
-1.6.2.a- Shunts quirúrgicos	33

-1.6.2.b- Derivación portosistémica percutánea intrahepática	34
-1.6.2.c- Terapia endoscópica	35
2.- OBJETIVOS	38
3.- PACIENTES Y METODOS	40
-3.1-Pacientes	40
-3.2-Métodos	42
-3.2.1-Estudio hemodinámico invasivo	42
-3.2.1.a- Hemodinámica sistémica	42
-3.2.1.b- Hemodinámica esplánica	43
-3.2.2-Estudios hemodinámicos no invasivos	46
-3.2.2.a- Ecografía-doppler	47
-3.2.2.b- Pletismografía de oclusión venosa	48
-3.3-Análisis Estadístico	50
-3.4-Diseño del estudio	51
4.- RESULTADOS	53
-4.1-Grupo placebo	53
-4.2-Grupo propranolol	53
-4.2.1-Características clínicas de los pacientes	53

-4.2.2-Datos hemodinámicos basales	56
-4.2.3-Efectos hemodinámicos del propranolol	57
-4.2.4-Respuesta al propranolol	61
-4.2.5-Diferencias entre respondedores y no respondedores	62
-4.2.6-Eficacia diagnóstica del flujo sanguíneo portal y del flujo sanguíneo del antebrazo	69
 5.- DISCUSION	 72
 6.- CONCLUSIONES	 85
 7.- BIBLIOGRAFIA	 86

INTRODUCCION

1.1-CONCEPTO DE HIPERTENSION PORTAL

La hipertensión portal es un síndrome clínico caracterizado por un aumento patológico del gradiente de presión portal, definido como el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava. Este aumento del gradiente promueve la formación de una circulación colateral porto-sistémica, por lo que la sangre es derivada a la circulación general sin pasar por el hígado.

Siempre que el gradiente de presión portal se eleva por encima de 5 mm de Hg se produce hipertensión portal. Sin embargo para que la hipertensión portal sea clínicamente significativa, es decir para que se produzcan las complicaciones, el gradiente debe aumentar por encima de 12 mm de Hg (Bosch y Cols, 1989). Las causas más frecuentes de hipertensión portal son las enfermedades crónicas hepáticas (cirrosis hepática de cualquier etiología, hepatitis crónica, enfermedad hepática alcohólica), trombosis de la vena porta e infecciones parasitarias muy infrecuentes en nuestro medio (esquistosomiasis).

1.2-FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION PORTAL

El incremento en la presión portal es el factor principal que influye en la aparición de colaterales porto-sistémicas, que se desarrollan mediante la apertura, dilatación e hipertrofia de estructuras vasculares preexistentes (Chojker y cols, 1981).

Estas colaterales porto-sistémicas descomprimen parcialmente la circulación portal, provocando una serie de consecuencias clínicas de mucha importancia. La primera de ellas es el desarrollo de varices esofagogástricas, y con ellas, el riesgo de su ruptura y hemorragia consiguiente. Además a medida que la enfermedad hepática progresa, el flujo esplácnico se deriva cada vez más a través de las colaterales, llegando a disminuir el flujo sanguíneo hepático hasta el 10%. Este hecho acelera la insuficiencia hepática, y al escapar la mayoría de las toxinas al metabolismo hepático, facilita la aparición de encefalopatía hepática.

Como en cualquier otro sistema vascular, el gradiente de presión portal es el resultado del producto entre el flujo venoso portal y la resistencia vascular que se opone a ese flujo. De acuerdo con la Ley de Ohm esta relación esta definida por la fórmula

$$\Delta P = Q \times R$$

donde ΔP es el gradiente de presión portal, Q es el flujo venoso portal y R es la resistencia vascular del sistema venoso portal. Según esta ecuación el gradiente de presión venosa portal puede aumentar como consecuencia de un aumento del flujo venoso portal, por un aumento de la resistencia vascular o una combinación de ambos.

Durante mucho tiempo se creyó que la hipertensión portal se debía únicamente al incremento de las resistencias al flujo sanguíneo portal, por un bloqueo pre-hepático, intrahepático o post-hepático, causando una congestión del sistema venoso portal. Sin embargo, numerosos estudios (Vorovioff y cols, 1983) han demostrado que existe un marcado incremento del flujo venoso portal en los pacientes con hipertensión portal. Estas observaciones llevaron a formular una teoría contraria (Benoit y cols, 1986) que señalaba al aumento del flujo venoso portal como factor principal en la génesis del

incremento de la presión portal, demostrándose más tarde que ese incremento en el flujo venoso portal aumentaba la presión portal, pero no hasta la cuantía que se observa en la hipertensión portal clínica. Posteriormente otros estudios (Sikuler y cols, 1986) han demostrado que el incremento en la resistencia vascular portal es el factor determinante del desarrollo de la hipertensión portal. El aumento del flujo venoso es un factor que puede mantener o incluso empeorar una hipertensión portal establecida.

1.2.1-AUMENTO DE LA RESISTENCIA AL FLUJO PORTAL

Cualquier situación que incremente la resistencia al flujo venoso portal produce hipertensión portal. En el hígado cirrótico, la alteración de dicha resistencia puede estar determinada por diversos factores como la distorsión del lecho vascular por fibrosis, el depósito de colágeno en el Espacio de Disse, el abombamiento de los hepatocitos y las alteraciones en la modulación de la resistencia a través de las terminaciones nerviosas y miofibroblastos contráctiles.

Los factores que afectan a la resistencia vascular se encuentran interrelacionadas mediante la Ley de Poiseuille, basada en la ecuación

$$R = 8\mu L / \pi r^2$$

en el cual R es la resistencia, μ es el coeficiente de viscosidad de la sangre, L es la longitud del vaso y r es su radio. Por lo tanto, el factor principal que influye en la resistencia vascular es el radio del vaso, que puede estar influenciado por cambios pasivos; se producirá dilatación en respuesta a un incremento de la presión y contracción en respuesta a una reducción del flujo sanguíneo. Igualmente esta influenciada

activamente por factores que modifican el estado contráctil del músculo liso vascular, ya sean estímulos neurogénicos, humorales o farmacológicos. La longitud del vaso es un factor a valorar, ya que las colaterales porto-sistémicas suelen ser largas y tortuosas. Por último, los cambios en la viscosidad de la sangre, relacionada con cambios en el hematocrito y en la concentración plasmática de proteínas puede influir en la resistencia vascular.

1.2.2-AUMENTO DEL FLUJO VENOSO PORTAL

En la hipertensión portal establecida es característico el desarrollo de un estado de circulación hiperdinámica (Kotelanski y cols, 1972; Bosch y cols, 1980) que se produce como consecuencia de una vasodilatación activa por reducción de las resistencias arteriolas en los lechos vasculares esplácnico y sistémico. A nivel esplácnico, la disminución de la resistencia arteriolar conduce a un aumento del flujo sanguíneo portal y a un aumento de la volemia a ese nivel, que como ya hemos mencionado mantiene la hipertensión portal una vez establecida. A nivel sistémico, se produce igualmente una disminución de las resistencias vasculares periféricas causando un descenso de la presión arterial media y un aumento del gasto cardíaco. Esto explica la hipotensión arterial presente en los pacientes cirróticos.

Numerosos factores han sido involucrados en la génesis de la circulación hiperdinámica, aunque ninguno de ellos por sí solo es capaz de explicar totalmente la fisiopatología de la circulación hiperdinámica presente en los enfermos con hipertensión portal. Se ha pensado en una sustancia humoral como responsable de las alteraciones

presentes en la hemodinámica sistémica y esplácnica, realizándose numerosos estudios con sustancias vasodilatadoras endógenas como neuropéptidos, prostaciclina, adenosina (Benoit y cols, 1986) que producen vasodilatación esplácnica en dosis farmacológicas, pero no a las dosis que se observan en condiciones fisiológicas. Han sido implicadas numerosas sustancias vasodilatadoras que se encuentran aumentadas en los pacientes cirróticos como el glucagón (Kravetz y cols, 1988; Kroeger y cols, 1985; Richardson y cols, 1976) o la prostaciclina (Sitzmann y cols, 1989; Guarner y cols, 1992). Recientemente se ha estudiado el papel del óxido nítrico en la hipertensión portal. Recientes estudios sugieren que la excesiva producción de óxido nítrico puede intervenir en la génesis de la vasodilatación esplácnica. Esta hipótesis se ha basado en la vasoconstricción observada mediante la utilización de inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, siendo este efecto vasoconstrictor más potente en modelos animales de hipertensión portal que en animales control (Pizcueta y cols, 1992; Vallance y cols, 1991).

En la hipertensión portal, el aumento del volumen plasmático que se produce es un componente del estado de circulación hiperdinámica, y factor a su vez necesario para su desarrollo. La volemia aumenta en la hipertensión portal como consecuencia de la reducción de las resistencias periféricas y por lo tanto de la presión arterial media, hecho que activa los sistemas presores y vasoactivos endógenos, como la estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la producción de hormona antidiurética. Todos estos factores estimulan la retención renal de sodio y agua, que aumenta el gasto cardíaco y el flujo esplácnico. Participando por lo tanto de manera activa en el estado de circulación hiperdinámica presente en los pacientes cirróticos. Existen trabajos que demuestran que la dieta pobre en sal o la administración de

diuréticos, reducen significativamente el gradiente de presión venosa portal (García-Pagan y cols, 1994).

1.3-HISTORIA NATURAL DE LAS VARICES ESOFAGO-GÁSTRICAS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

1.3.1-DESARROLLO

En el momento del diagnóstico de la cirrosis hepática, las varices esofagogástricas están presentes en el 60% de los cirróticos descompensados y en el 30% de las cirrosis compensadas (Dámico y cols, 1995). Numerosos estudios hemodinámicos han demostrado que los pacientes con varices poseen un gradiente de presión venosa portal aumentada por encima de 12 mm de Hg, considerado como necesario para tener una hipertensión portal clínicamente significativa (Viallet y cols, 1975; Lebrec y cols, 1980a; Garcia-Tsao y cols, 1985). Sin embargo no todos los pacientes con el gradiente de presión venosa por encima de 12 mm de Hg desarrollan varices esofagogástricas. Por lo tanto el gradiente es un factor necesario, pero no suficiente para el desarrollo de varices esofagogástricas.

Aunque la presión portal parece ser el factor determinante en el desarrollo de las varices esofago-gástricas, existen otros factores implicados. El flujo sanguíneo que se deriva del eje espleno-portal hacia las colaterales esofago-gástricas es también un factor influyente en la formación de las varices. Así, se ha demostrado en numerosos estudios, que el flujo sanguíneo de la vena azigos, que constituye una estimación correcta del flujo

porto-colateral, es marcadamente superior en los pacientes con varices esofágicas que en los pacientes sin ellas (Bosch y cols, 1984a). Además, existe un paralelismo entre el aumento del flujo sanguíneo de la vena azigos y el aumento de tamaño y presión de las varices esofago-gástricas. Sin embargo, no existe una relación establecida entre la existencia de varices y el flujo sanguíneo de la vena azigos, por lo que otros factores diferentes a la presión portal y al flujo sanguíneo colateral deben estar involucrados en la génesis de las varices esofago-gástricas. Entre estos pueden estar factores anatómicos como la existencia de una zona de alta presión a nivel del esfínter esofágico inferior, o factores como las variaciones en el volumen plasmático.

No existen muchos datos de la historia natural del desarrollo de varices esofagogástricas. En una serie de pacientes cirróticos publicada por Christiensen y cols (1981), un 8% de los pacientes las desarrollaban cada año. El incremento en el tamaño de las varices desde "pequeñas" a "grandes" ocurre entre un 10-20% de los casos al año de su detección. Cales y cols (1990a) publican una serie de 84 pacientes cirróticos con seguimiento medio de 16 meses, en los que observa que el 19% de los cirróticos sin varices y el 42% de los cirróticos con pequeñas varices al ser incluidos en el estudio, desarrollan grandes varices. Pagliaro y cols (1994) presentan un estudio sobre 225 pacientes, donde la incidencia de desarrollo de varices era del 8% anual en los primeros dos años, disminuyendo posteriormente. En este estudio el 70% de los pacientes continúan sin varices después de 6 años de seguimiento, aunque más del 70% tenían una buena función hepática (Child-Pugh A). Por lo tanto, el desarrollo de varices es más rápido en pacientes alcohólicos y en pacientes con una función hepática muy deteriorada.

1.3.2-ROTURA

El factor determinante para la ruptura de la variz es la tensión de su pared. Este concepto es expresado por la Ley de Laplace

$$T = \Delta TP \times R \times W^{-1}$$

donde T es la tensión de la pared de la variz, ΔTP es la diferencia entre la presión intraluminal del vaso y la presión intraluminal esofágica, R es el radio del vaso y W el grosor de la pared del mismo.

La presión intraluminal del vaso está aumentada en los cirróticos que presenten aumento del flujo portal, causando una dilatación progresiva de la misma. Una vez que la capacidad máxima de expansión es alcanzada, el incremento posterior del radio vascular puede precipitar la ruptura de la variz.

El grosor de la pared vascular y la consistencia del tejido adyacente influyen determinantemente en la tensión de la pared vascular. Las varices esofago-gástricas son característicamente finas y se encuentran localizadas primariamente en la lámina propia, de menos consistencia que el tejido submucoso. La interacción compleja entre estos dos factores puede explicar las diferencias en la tendencia al sangrado por varices entre pacientes con el mismo grado de hipertensión portal. Igualmente puede dar respuesta al hecho de que un paciente con menor grado de hipertensión portal puede tener un riesgo mayor de sangrado que otro paciente con una presión portal cuantitativamente mayor.

1.4-PRIMER SANGRADO: FACTORES DE RIESGO

Estudios clínicos sobre el tratamiento preventivo del primer episodio de hemorragia por varices esofagogástricas en pacientes cirróticos han establecido una incidencia del 19 al 40% en pacientes cirróticos en el grupo control (Poynard y cols, 1991). Numerosos parámetros clínicos, endoscópicos, hemodinámicos y ultrasonográficos han sido evaluados como factores de riesgo para el primer sangrado por varices esofago-gástricas en los pacientes cirróticos.

1.4.1-PARAMETROS CLINICOS

El abuso continuado de alcohol en pacientes cirróticos se asocia con un mayor riesgo de sangrado. Por el contrario, los pacientes que realizan abstinencia mejora su función hepática y disminuye significativamente el riesgo de sangrado por varices esofagogástricas (Dagradi y cols, 1972). Existen numerosos trabajos que estudian la relación entre el grado de disfunción hepática y el riesgo de sangrado. La presencia de ascitis, los niveles de bilirrubina, albúmina y el tiempo de protrombina se correlacionan con el riesgo del primer sangrado en los enfermos cirróticos (North Italian Endoscopic Club for The Study and Treatment of Esophageal Varices, NIEC, 1988): cuanto peor es la función hepática existe un mayor riesgo de sangrado.

1.4.2-PARAMETROS ENDOSCOPICOS

El daño erosivo del jugo gástrico sobre la mucosa que recubre las varices y sobre la propia pared de la variz ha sido propuesto como causa de la rotura de las mismas. Sin embargo, no ha podido ser demostrado en un reciente estudio prospectivo (NIEC, 1988). La presión del esfínter esofágico inferior de los pacientes con varices es normal y la pHmetria no demuestra mayor número de episodios de reflujo ácido en los pacientes con varices en comparación con la población sana (Passaretti y cols, 1989). Por lo tanto, no parece que la esofagitis sea un factor influyente en la ruptura de las varices esofago-gástricas.

Existen otra serie de parámetros endoscópicos que están relacionados con el riesgo de sangrado. Todos los estudios que han evaluado la relación entre el tamaño de las varices y el riesgo de sangrado han concluido que las grandes varices sangran más que las pequeñas (NIEC, 1988; Burroughs y cols, 1986; Kleber y cols, 1991). La presencia de erosiones o punteado rojizo en las varices y los signos de variz sobre variz han sido estudiados como parámetros predictivos del riesgo de sangrado. Beppu y cols (1981), utilizando la clasificación propuesta por la Sociedad Japonesa de Investigación para la Hipertensión Portal, intentó mediante un estudio retrospectivo valorar la relación existente entre estos parámetros endoscópicos y el riesgo de sangrado. Posteriormente fue validado por un estudio prospectivo hecho por el North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices NIEC (1988). En este estudio se evaluó la relación entre parámetros clínicos-endoscópicos y el riesgo de sangrado. Solo tres parámetros, dos de ellos endoscópicos (tamaño de las varices y presencia de puntos

rojos) y uno clínico (grado de disfunción hepática según escala de Child-Pugh) tenían significado pronóstico independiente para el sangrado. Con estos tres parámetros se ha diseñado un índice NIEC, que ha sido validado en tres estudios independientes con más de 600 pacientes (NIEC, 1988; Piai y cols, 1991; Prade y cols, 1990) y que es útil a la hora de estratificar a los enfermos según su riesgo de sangrado. Sin embargo, con este índice la prevalencia de pacientes con máximo riesgo es muy baja

1.4.3-PARAMETROS HEMODINAMICOS

Numerosos estudios han demostrado que una condición necesaria para el desarrollo de varices esofago-gástricas es tener un gradiente de presión portal mayor de 12 mm de Hg. Sin embargo esta condición es necesaria pero no suficiente, existiendo pacientes con un gradiente mayor de 12 mm de Hg que no han desarrollado varices (Lebrec y cols, 1980b; Garcia-Tsao y cols, 1985). Además no existe relación lineal entre los valores del gradiente de presión portal y el tamaño de las varices (Lebrec y cols, 1980b; Garcia-Tsao y cols, 1985). En un estudio reciente Groszmann y cols (1990) demuestran que la reducción de la presión portal por debajo de 12 mm de Hg mediante un tratamiento farmacológico se asocia a una reducción del tamaño variceal, a la ausencia de hemorragia por varices y a una disminución de la tasa de mortalidad. Por otro lado, la disminución del gradiente de presión portal mayor del 20% con tratamiento farmacológico se asocia a una reducción del riesgo de hemorragia (Feu y cols, 1995).

El flujo de la vena ázigos ha sido estudiado como factor de influencia en el sangrado por varices. Se ha demostrado que en los pacientes con hipertensión portal, el

flujo de la vena ázigos está aumentado, y su valor se correlaciona directamente con el tamaño de las varices (Bosch y cols, 1984a). Por el contrario, midiendo el flujo en la ázigos no se puede distinguir entre un paciente que ha sangrado previamente y otro que no lo ha hecho (Bosch y cols, 1986). Por lo tanto, y al igual que la presión portal, no puede ser utilizado para predecir el riesgo de sangrado por varices esofago-gástricas.

Recientemente se ha propuesto medir la presión de las varices esofágicas para evaluar el riesgo de sangrado. La presión en las varices se puede medir durante la endoscopia por dos métodos diferentes; uno de ellos precisa de la punción de la variz y en otro se realiza mediante la utilización de transductores de presión. Los dos procedimientos son igualmente fiables, por lo que se suele utilizar el segundo por su escasa invasividad, aunque precisa de un mayor número de tomas de presión para que el resultado sea más exacto. Debido a la anatomía de las colaterales, que habitualmente son tortuosas y largas, se desarrolla una resistencia porto-colateral. Por lo tanto en pacientes con una elevada resistencia porto-colateral, la presión portal se transmitiría con mayor dificultad a las varices y la presión en estas sería menor. Estudios recientes (Rigau y cols, 1989) demuestran que la presión intravariceal es mayor en los pacientes que han tenido un sangrado, a pesar de tener un nivel de presión portal similar. Se han realizado igualmente estudios durante episodios agudos de hemorragia que demuestran que los pacientes con presión varicosa más elevada presentan un peor control de la hemorragia. Una presión varicosa mayor de 18 mm de Hg se asocia a la persistencia de la hemorragia o a una recidiva precoz (Ruiz Del Arbol y cols, 1993). Sin embargo no se ha encontrado una correlación que permita evaluar el riesgo de sangrado.

En definitiva, ningún parámetro hemodinámico puede ser utilizado en la identificación de pacientes de alto riesgo.

1.4.4-PARAMETROS ULTRASONOGRAFICOS

La ultrasonografía permite la evaluación del sistema venoso portal de una manera fácil y no invasiva. El estudio ecográfico del flujo sanguíneo se utiliza la ecografía bidimensional para medir el área y el diámetro de los vasos, mientras que la técnica del Doppler pulsado permite medir la velocidad en el mismo punto en que se ha medido el área, y por lo tanto calcular el flujo. La aparición del angio-doppler, por el que se obtiene una imagen vascular independiente del ángulo y de la velocidad, ha permitido la mejora en la capacidad de identificación de las estructuras vasculares, aunque no ha superado la precisión del doppler-pulsado. Se han encontrado parámetros ecográficos típicos de los pacientes con hipertensión portal como el calibre aumentado de la vena porta (Zoli y cols, 1985), disminución de la respuesta de los vasos portales a la respiración (Bolondi y cols, 1982), recanalización de la vena umbilical (Glazer y cols, 1980) o dilatación de la vena gástrica izquierda o de las venas gástricas cortas (Juttner y cols, 1982). Los pacientes con hipertensión portal suelen presentar una disminución significativa de la velocidad portal, considerándose 12 cm/seg el valor mínimo de la normalidad. (Bru, 1996). En algunos estudios se ha podido comprobar una correlación entre la disminución de la velocidad y la presencia de varices, así como una mayor incidencia de hemorragia por rotura de varices (Bru, 1996). No se ha demostrado una clara relación con la supervivencia, si bien en un estudio las velocidades más lentas se observaron en pacientes con grado C de Child-Pug (Siringo y cols, 1994).

El índice de congestión descrito por Moriyasu y cols (1986), relaciona los dos parámetros más frecuentemente alterados en la hipertensión portal: velocidad y área portal. Se calcula dividiendo el área por la velocidad portal, expresándose en centímetros por segundo. Está aumentado en los pacientes con hipertensión portal, obteniéndose una precisión diagnóstica de aproximadamente el 65%. En algunos trabajos (Siringo y cols, 1994) se ha encontrado una correlación entre el grado de hipertensión portal y el índice de congestión. Bru (1996) en una serie amplia de pacientes, no encontró correlación entre el gradiente de presión y el índice de congestión. En definitiva, tal y como se ha expresado en la Reunión de Baveno (Bolondi y cols, 1996) no existen datos sólidos en la literatura para señalar parámetros ultrasonográficos que permita evaluar el riesgo de sangrado.

La reciente utilización de otros métodos para la valoración de la hipertensión portal como la ultrasonografía endoscópica han aportado nuevos parámetros, que unidos a los clínico-analíticos, deben ser evaluados en estudios prospectivos como factores de riesgo de sangrado.

1. 5-RESANGRADO: FACTORES DE RIESGO

Los estudios realizados sobre la historia natural de la cirrosis hepática y de las varices esofago-gástricas demuestran que 2/3 de los pacientes que sufren un primer episodio de sangrado por varices, vuelven a sangrar. En el estudio de Pagliaro y cols (1994) la recidiva hemorrágica tiene lugar en un 22% y 31% al año y 6 años

respectivamente en los pacientes grado A de Child, y en un 43% y 62% en los pacientes pertenecientes al grado B y C de la clasificación de Child-Pugh.

En los casos en que se produce en las 6 primeras semanas después del episodio inicial de sangrado (resangrado precoz), el grado de Child-Pugh va a ser el mejor índice para valorar el riesgo de resangrado; cuanto peor sea la función hepática más elevado es el riesgo de resangrado. Otros factores influyentes son la edad del paciente, la severidad del episodio inicial definido por la cuantía de la anemización o de la hipotensión, y la presencia de una insuficiencia renal acompañante. Por el contrario, la causa de la cirrosis no parece influenciar el riesgo de resangrado (De Franchis y cols, 1992; Garden y cols, 1985; Graham y cols, 1981). Desde el punto de vista endoscópico, la presencia de sangrado activo por una variz y el tamaño grande de estas en el episodio inicial de sangrado aumentan el riesgo de resangrado.

El tiempo transcurrido desde el episodio es un factor determinante del riesgo de resangrado, que es máximo en el periodo inmediato, especialmente hasta el 5º día, decreciendo con el tiempo, de tal manera que 6 semanas después del episodio inicial, el riesgo se acerca al que previamente tenía antes de sangrar (Graham y cols, 1981; Smith y cols, 1982).

Cuando el paciente presenta un resangrado a partir de las 6 semanas (resangrado tardío), los factores de riesgo más importantes están en relación con los parámetros previamente descritos de descompensación hepática y del tamaño de las varices. La pérdida de la abstinencia alcohólica y el desarrollo de hepatocarcinoma incrementan significativamente el riesgo de resangrado (De Franchis y cols, 1992).



1.6-TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PORTAL

Debido a la frecuencia y severidad de las complicaciones, especialmente el sangrado por varices esofago-gástricas, debe realizarse tratamiento en todos los pacientes que presentan hipertensión portal. Se han realizado muchos esfuerzos en los últimos 30 años para el tratamiento y prevención del sangrado por varices esofago-gástricas, introduciéndose inicialmente técnicas como la escleroterapia de varices y la realización de derivaciones porto-sistémicas quirúrgicas. El mejor conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión portal ha permitido la utilización del tratamiento farmacológico, tanto para el tratamiento del episodio agudo, como para la prevención del primer sangrado y de los resangrados posteriores. Este hecho ha sido determinante en el cambio del abordaje terapéutico de los enfermos con hipertensión portal. El espectro de las opciones terapéuticas se ha ampliado recientemente con la introducción de la ligadura endoscópica de varices esofágicas y de los shunts porto-sistémicos intrahepáticos por vía transyugular (DPPI). Por último, se utiliza el trasplante hepático en aquellos pacientes con hipertensión portal y enfermedad hepática en estadio terminal.

El objetivo de cualquier tratamiento crónico en la hipertensión portal es prevenir el primer sangrado, los resangrados posteriores y sus complicaciones.

1.6.1-TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

1.6.1.a-Bases Racionales

En la cirrosis hepática, el aumento de la resistencia hepática al flujo sanguíneo portal es el factor que inicia y determina la hipertensión portal. Como consecuencia de este aumento de resistencia se desarrolla un extenso sistema de colaterales porto-sistémicas, cuya expresión de mayor significado clínico son las varices esofagogástricas, que intentan descomprimir el sistema venoso portal. Sin embargo, pese a que la mayoría del flujo sanguíneo portal es desviado por dichos vasos colaterales (flujo porto-colateral), y por lo tanto, no discurre a través de los sinusoides hepáticos (flujo porto-hepático), la presión portal no decrece. Este hecho se debe, en primer lugar, a un incremento concomitante de la cantidad de sangre que alcanza el lecho esplácnico y que mantiene elevada la presión portal. Esta hiperemia portal es secundaria a la vasodilatación arteriolar y a la expansión de la volemia. En segundo lugar, las colaterales porto-sistémicas forman un sistema vascular, constituido por vasos largos y tortuosos, que opone una cierta resistencia al flujo sanguíneo. Por tanto, en la cirrosis hepática, la resistencia vascular al flujo portal esta determinada por la suma de resistencias de la vena porta y del lecho vascular hepático, así como la resistencia que en paralelo ofrecen las colaterales porto-sistémicas. El flujo sanguíneo portal esta constituido por la suma de los flujos porto-hepático y porto-colateral. La presión portal es una función directa del flujo venoso portal y la resistencia tanto portocolateral como intrahepática. Por lo tanto cualquier fármaco que modifique alguno de estos factores tiene un potencial efecto sobre la presión portal.

El descenso de la presión portal desde el punto de vista farmacológico puede llevarse a cabo mediante tres mecanismos diferentes:

- a) Reducción del flujo sanguíneo portal, mediante la utilización de fármacos vasoconstrictores
- b) Reducción de la resistencia vascular mediante la administración de fármacos vasodilatadores
- c) Combinación de ambos tipos de efectos farmacológicos, asociando vasoconstrictores y vasodilatadores.

Actualmente se considera que las varices sangran como consecuencia de su rotura al aumentar la tensión variceal. Como ya se ha comentado, la tensión variceal esta determinada por la interacción de la presión variceal, el tamaño de la variz y el grosor de su pared. La presión en el interior de la variz es un reflejo del gradiente de la presión portal, siendo este el factor más claramente identificado como promotor en el desarrollo de las varices. El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir la presión portal y con ello disminuir también la presión y en consecuencia el tamaño de la variz. Estudios recientes confirman que cuando el gradiente de presión portal cae por debajo de 12 mm de Hg desaparece el riesgo de sangrado, las varices decrecen progresivamente de tamaño y la supervivencia aumenta significativamente (Groszmann y cols, 1990). Además, cuando el gradiente de presión portal es muy alto, una reducción mayor del 20% con respecto a su valor basal, se traduce en un descenso significativo del riesgo de sangrado, incluso aunque el valor final sea superior a 12 mm de Hg (Feu y cols, 1995).

1.6.1.b-Alternativas Farmacológicas

Propranolol

El propranolol, un bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 , ha demostrado su eficacia en la reducción de la presión portal (Lebrec y cols, 1982), por lo que es el fármaco más comúnmente utilizado tanto en la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia por varices esofago-gástricas. El propranolol es una sustancia lipofílica, que se absorbe en el tracto gastrointestinal, que atraviesa la barrera hemato-encefálica, y que se metaboliza en el hígado.

El propranolol desciende la presión portal (Figura 1) reduciendo el flujo sanguíneo portal y colateral. Esta reducción se lleva a cabo mediante un descenso del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca por su efecto bloqueante de los receptores β_1 , y una vasoconstricción esplácnica por el bloqueo de los receptores β_2 , que son vasodilatadores (Bosch y cols, 1984b). Este último mecanismo de acción es más importante que el primero, y explicaría la razón por la cual otros betabloqueantes selectivos β_1 , tienen un efecto muy inferior sobre el descenso de la presión portal.

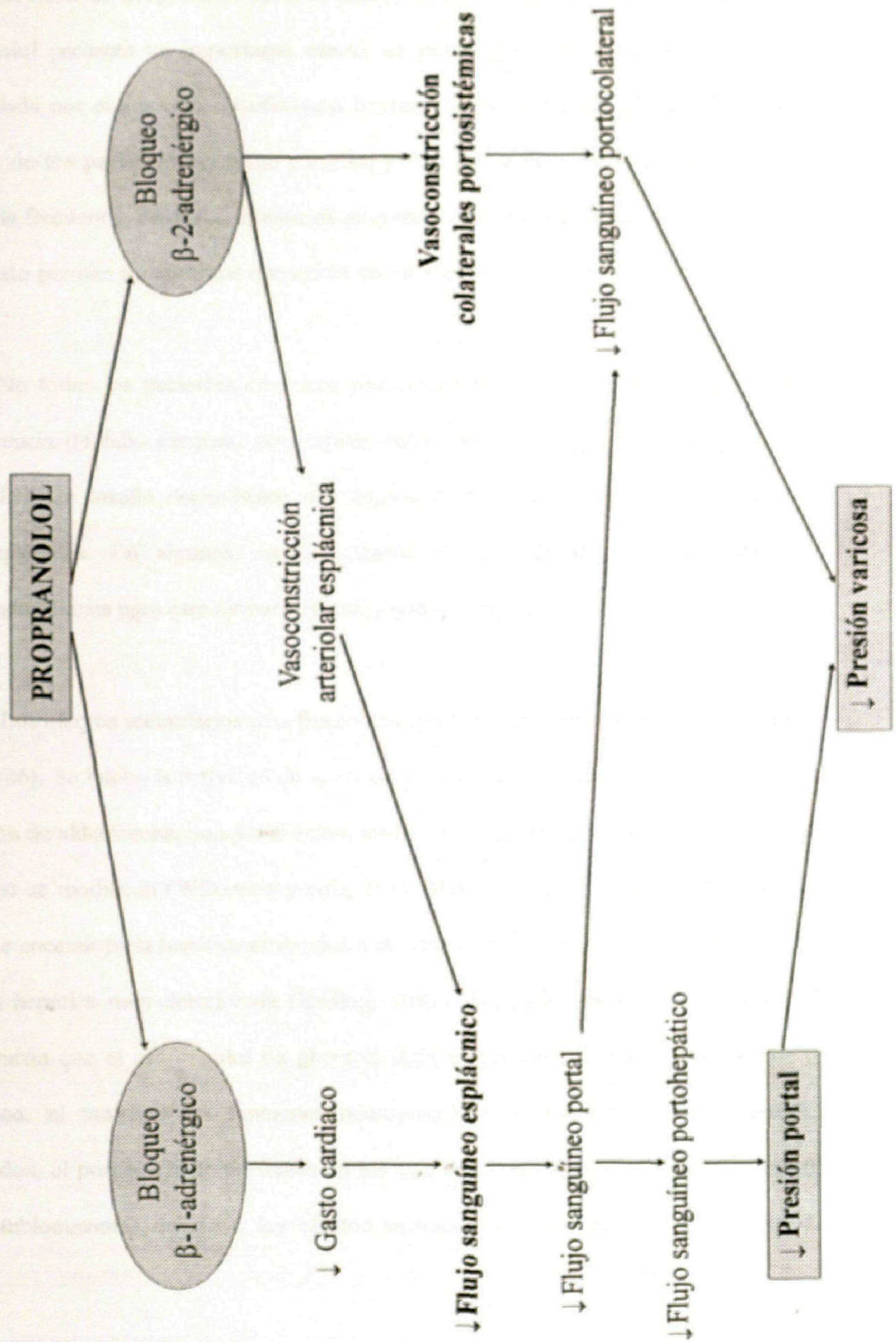
Existe igualmente una reducción del flujo de la vena azigos, que refleja una reducción del flujo a través de las colaterales porto-sistémicas (Bosch y cols, 1984b). Se ha descrito recientemente la reducción igualmente de la presión intravariceal (Feu y cols, 1991).

El flujo sanguíneo hepático total disminuye moderadamente tras la administración de propranolol, debido a que el flujo de la arteria hepática no aumenta suficientemente

en respuesta a la reducción del flujo sanguíneo portal (Vinel y cols, 1988). La reducción de la perfusión hepática se acompaña del empeoramiento de algunas pruebas cuantitativas de función hepática como el aclaramiento intrínseco hepático (Vinel y cols, 1988). Sin embargo no se ha comprobado que la menor perfusión hepática contribuya a un empeoramiento de la función hepatocelular durante un tratamiento prolongado con propranolol (D'Amico y cols, 1995).

La respuesta de la presión portal al propranolol no es homogénea y varía notablemente de un paciente a otro. La ausencia de respuesta se define como una disminución menor del 20% del gradiente de presión portal en relación a su valor basal. Diferentes estudios publicados (Lebrec y cols, 1984; Garcia-Tsao y cols, 1986) muestran entre un 30-50% de enfermos no respondedores. El mecanismo que produce esta falta de respuesta en un importante grupo de pacientes es desconocida. La falta de respuesta no se relaciona ni con una dosis inadecuada, ni con un bloqueo insuficiente de los receptores β_1 , ni con los niveles séricos de adrenalina o noradrenalina, tanto en la administración aguda como crónica del fármaco. Tampoco se relaciona con la etiología o gravedad de la hipertensión portal. No existe relación entre la respuesta de la hemodinámica sistémica, es decir con el descenso de la frecuencia cardíaca y el índice cardíaco, y la respuesta de la presión portal (Bosch y cols, 1984b; Vorobioff y cols, 1987). Es posible que la ausencia de respuesta sea debida a un aumento de la resistencia vascular portal, por lo que, a pesar de una disminución del flujo sanguíneo portal, no se consiga un descenso en la presión portal.

Figura 1. MECANISMO DE ACCIÓN DEL PROPRANOLOL EN EL LECHO VASCULAR ESPLÁCNICO



La dosis de propranolol en cada paciente varía de forma notable. Puesto que el propranolol presenta un importante efecto de primer paso, su biodisponibilidad está influenciada por el grado de insuficiencia hepática y de derivación porto-sistémica. La mayoría de los pacientes necesitan entre 80 y 120 mg al día, siendo preciso ajustar la dosis a la frecuencia cardíaca, intentando una reducción de esta del 25% sobre su valor basal. Esto permite asegurarnos que existe un bloqueo adecuado de los receptores beta.

No todos los pacientes cirróticos son candidatos a la toma de betabloqueantes. La presencia de fallo cardíaco congestivo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, diabetes insulín dependiente son contraindicaciones relativas para el uso de betabloqueantes. En algunos estudios, hasta el 20% de los pacientes presentan contraindicaciones para este fármaco (Conn y cols, 1991).

Los efectos secundarios más frecuentes son la fatiga y la impotencia (Vileneuve y cols, 1986). Se inhibe la actividad de la renina plasmática, con efectos variables sobre la secreción de aldosterona, aunque el aclaramiento de creatinina y los niveles de creatinina sérica no se modifican (Wilkinson y cols, 1977; Bataille y cols, 1984). Se han descrito casos de encefalopatía hepática atribuidos a la toma de propranolol en pacientes con una función hepática muy deteriorada (Reding, 1982). Sin embargo, Cales y cols (1989) encontraron que el propranolol no altera el flujo sanguíneo cerebral, ni los niveles de amoníaco, ni tampoco las funciones neuropsicológicas. En los diferentes estudios publicados, el porcentaje de pacientes en los que debe ser interrumpido el tratamiento con betabloqueantes debido a los efectos secundarios varía del 4 al 27% (PROVA

Group, 1991; Andreani y cols, 1990; Pascal y cols, 1987; Lebrec y cols, 1988; Conn y cols, 1991).

El efecto beneficioso de los betabloqueantes se limita al periodo de administración por lo que debe mantenerse de manera indefinida. Se han descrito episodios de sangrado por varices tras la supresión brusca de propranolol, produciéndose un efecto rebote (Lebrec y cols, 1982).

Otro betabloqueante utilizado en el tratamiento farmacológico de la hipertensión portal es el nadolol, que presenta unos efectos superponibles al propranolol sobre la hemodinámica esplácnica y sistémica (Merckel y cols, 1995). Sin embargo, su menor liposolubilidad permite un menor efecto de primer paso y por lo tanto una mayor actividad biológica. Además no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que su uso está desprovisto de efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central.

Vasodilatadores

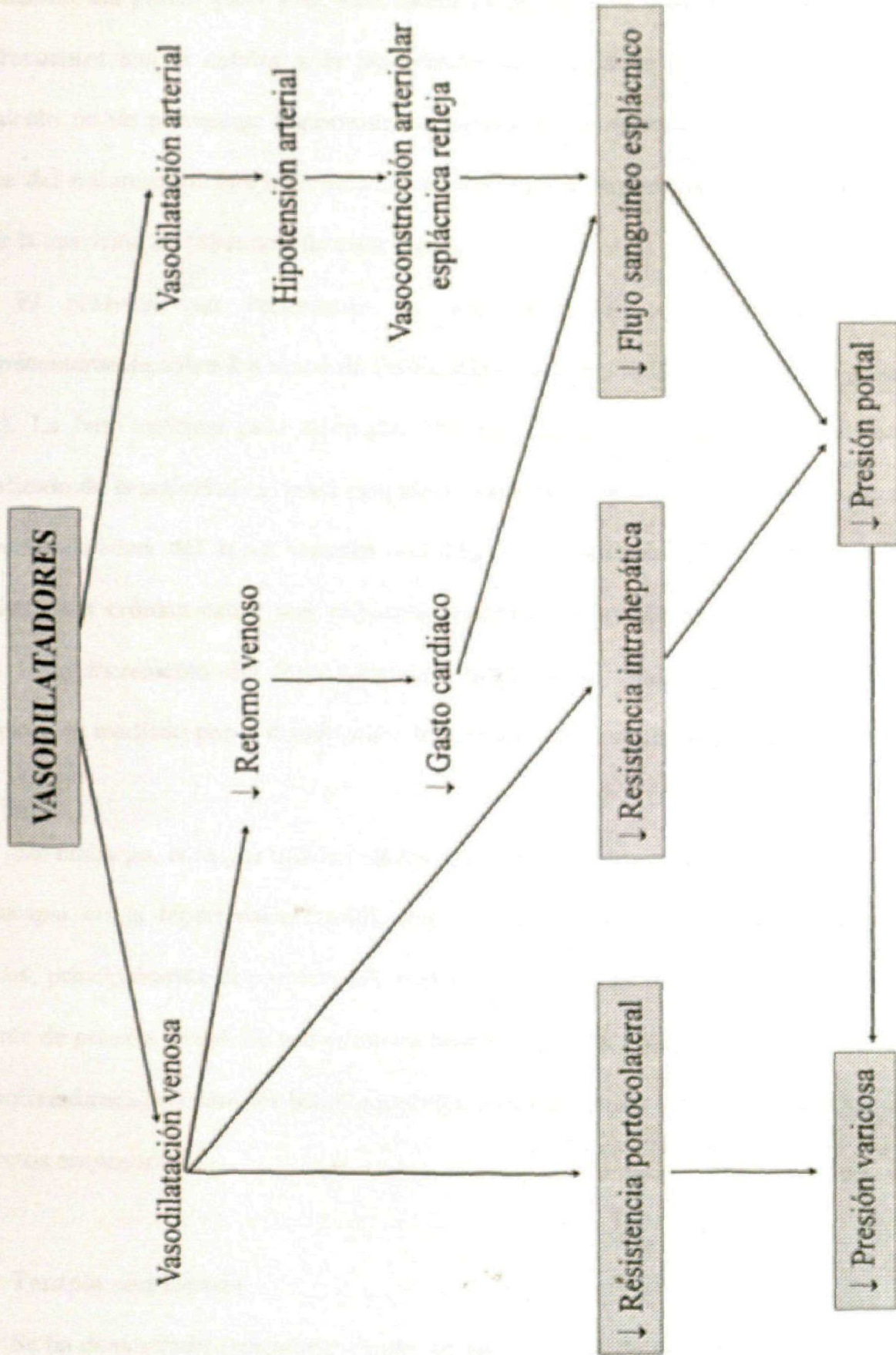
Los fármacos vasodilatadores disminuyen la presión portal actuando sobre la resistencia vascular hepática, mejorando la perfusión y la función hepática (Figura 2). Su mecanismo de acción es en cierto modo, más fisiológico que el de los vasoconstrictores esplácnicos, ya que actúan sobre el factor determinante de la hipertensión portal en el enfermo cirrótico. La base fisiopatológica para su uso se basa en el carácter parcialmente reversible del aumento de la resistencia vascular hepática en la cirrosis. Estudios experimentales recientes sugieren que en el hígado cirrótico existe un déficit en la síntesis de óxido nítrico, sustancia con un marcado efecto vasodilatador, por las células del sinusoides hepático. Este déficit condiciona la ausencia de oposición a los estímulos

vasoconstrictores, que como el tono alfa-adrenérgico, contribuyen a aumentar la resistencia vascular hepática. Estos hechos justifican la administración de sustancias formadoras de óxido nítrico, como los nitratos, o de bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos como el prazosin.

Los nitratos orgánicos son los fármacos vasodilatadores más estudiados en el tratamiento de la hipertensión portal. Su acción vasodilatadora predomina en las venas, pero dependiendo de las dosis también relajan las arteriolas. A dosis bajas reducen discretamente el gradiente de presión portal y aumentan el flujo sanguíneo hepático, actuando como relajantes de los vasos intrahepáticos. Sin embargo, a dosis altas también relajan las arteriolas y disminuyen la presión arterial. La vasoconstricción esplácnica refleja que resulta de la disminución de la presión arterial causa una reducción adicional de la presión portal. (García-Tsao y cols, 1987; Navasa y cols, 1989). El 5 mononitrato de isosorbide, por sus características farmacocinéticas, es el nitrato orgánico más adecuado para el tratamiento de la hipertensión portal. Estudios recientes (García Pagan y cols, 1991; Escorsells y cols, 1996) demuestran el descenso de la presión portal tras la administración prolongada de 5 mononitrato de isosorbide.

Estos nitratos no producen un efecto perjudicial sobre la función hepática, no habiéndose demostrado un cambio significativo del flujo sanguíneo portal. Sin embargo, la respuesta a nivel renal a la reducción de la presión arterial que producen los nitratos, puede empeorar la retención de sodio y la función renal en los pacientes con cirrosis hepática (Mols y cols, 1989).

Figura 2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS VASODILATADORES EN EL LECHO VASCULAR ESPLÁCNICO



Tras su administración oral, presenta una rápida y completa absorción sin metabolismo del primer paso y su vida media es prolongada. Los efectos secundarios más frecuentes son la cefalea y la hipotensión ortostática se presentan al iniciar el tratamiento en un porcentaje importante de pacientes aun que suelen desaparecer a la semana del tratamiento. Por otro lado, la administración prolongada de nitratos puede inducir la aparición de tolerancia farmacológica.

El prazosin, un bloqueante de los receptores alfa-adrenérgico, actúa predominantemente sobre los vasos de resistencia (Albillos y cols, 1994; Albillos y cols, 1995a). La base racional para el empleo de este fármaco la constituye el aumento generalizado de la actividad nerviosa simpática presente en la cirrosis hepática, así como la hipersensibilidad del tono vascular del hígado al estímulo alfa-adrenérgico. Su administración crónica causa una reducción marcada del gradiente de presión portal (19%) y un incremento del flujo sanguíneo hepático, lo cual indica que su efecto beneficioso es mediado por la disminución de la resistencia vascular hepática.

Sin embargo, la mayor utilidad clínica de estos vasodilatadores no es su uso como monoterapia en la hipertensión portal, sino en su utilización combinada con otros fármacos, principalmente el propranolol, para potenciar su efecto en la disminución del gradiente de presión portal. Su uso como monoterapia estaría justificado en los pacientes con contraindicaciones para los betabloqueantes o cuando exista intolerancia a estos por sus efectos secundarios.

Terapia combinada

Se ha demostrado recientemente que en más del 30% de los casos el propranolol no logra una reducción significativa de la presión portal (no respondedores). Por otra

parte, el descenso de la presión portal que se consigue con el propranolol es moderado, con una media del 15%. Todo ello sugiere que la eficacia del tratamiento sería mayor si se consiguiera una reducción mayor de la presión portal en todos los pacientes.

El propranolol disminuye el flujo sanguíneo de la vena ázigos, a la vez que incrementa la resistencia porto-colateral, lo cual limita su efecto sobre la presión portal. Por ello, la asociación de un vasodilatador que disminuya esa resistencia, puede potenciar el efecto sobre la presión portal (Villanueva y cols, 1996).

Estudios recientes han demostrado que la administración combinada de propranolol y 5 mononitrato de isosorbide da lugar a una reducción de la presión portal dos veces mayor que la obtenida con propranolol solo (García Pagan y cols, 1990a). Desde el punto de vista clínico, una de las mayores ventajas de la terapia combinada es el efecto de descenso de la presión portal en los pacientes no respondedores al propranolol (García Pagan y cols, 1990b). En estos pacientes, el efecto de descenso de la presión portal es claramente superior al observado en los respondedores, por lo que el descenso final del gradiente de presión portal es similar en los dos grupos.

1.6.1.c-Métodos de valoración de la respuesta farmacológica

Debido a la heterogeneidad de la respuesta farmacológica en los pacientes cirróticos es importante identificar a los no respondedores, especialmente cuando comienzan a emerger alternativas eficaces de tratamiento farmacológico, como es la asociación de un vasodilatador al propranolol.

Métodos invasivos

En la actualidad, al no existir correlación con ningún dato clínico-analítico, los estudios hemodinámicos invasivos, realizados mediante la cateterización de la venas hepáticas, son el único método para valorar la respuesta de la presión portal al tratamiento farmacológico. Mediante este procedimiento se puede calcular el gradiente de presión portal como la diferencia entre la presión portal enclavada (reflejo de la presión portal) y libre (reflejo de la presión de la vena cava inferior). Su principal inconveniente radica en que la presión de enclavamiento suprahepática es, en realidad, la presión de los sinusoides hepáticos, más que la presión portal en sí. Por tanto, podemos asumir que la presión de enclavamiento iguala a la presión portal solo en aquellos casos en que la resistencia al flujo portal esté localizada de forma exclusiva en los sinusoides hepáticos, como en la cirrosis hepática alcohólica. La presión enclavada infravalora la presión portal, especialmente en aquellos casos de hipertensión portal de origen pre-sinusoidal. Este hecho tiene especial importancia en pacientes con cirrosis hepática macronodular en los que existe discrepancia entre la presión de enclavamiento y la presión portal, por la presencia de un componente pre-sinusoidal no valorado por la presión de enclavamiento.

Estos estudios precisan de un material de alta precisión, presentan complicaciones propias de la cateterización de la venosa, y deben ser realizados por personal médico especializado, probablemente en un hospital de tercer nivel.

Métodos no invasivos

Por las características anteriormente señaladas, ha surgido el interés por la evaluación de la respuesta al lecho esplácnico al tratamiento farmacológico por procedimientos no invasivos. Los métodos más estudiados son la ultrasonografía-Doppler y la pletismografía de Impedancia.

Las aplicaciones clínicas del doppler en los vasos hepáticos son la determinación de la presencia, dirección y características del flujo portal. La presencia del flujo portal permite descartar la presencia de una trombosis de la vena porta, valorando en el caso de que exista, si esta es total o parcial. La dirección del flujo portal, hepatopeto o hepatofugo, puede ser valorado mediante ecografía-doppler; el flujo hepatofugo esta en relación con la presencia de colaterales porto-sistémicas de gran calibre.

Las medidas cuantitativas del flujo portal han sido objeto de numerosos estudios recientes. Para su aplicación clínica se ha estudiado su reproducibilidad (Sabba y cols, 1990; De Vries y cols, 1991) demostrándose inicialmente una significativa variabilidad inter e intraobservador. Sin embargo, en un estudio reciente, se sugiere que el entrenamiento conjunto de los observadores y el establecimiento de criterios uniformes, disminuye la variabilidad. Existe también una variabilidad dependiente de la utilización de diferentes equipos (Sabba y cols, 1995) por lo que parece claro que debe utilizarse en el seguimiento de los enfermos el mismo equipo, la misma sonda y en el mismo ángulo. En la actualidad se acepta que los valores absolutos de flujo portal objetivados por el Doppler corresponden a una medición del flujo en un momento puntual y que pueden no corresponder al flujo portal real. Igualmente se acepta la validez de las variaciones en el flujo portal observadas en el mismo paciente en diferentes circunstancias (Barbara,

1990), ya que las posibles fuentes de error deben afectar por igual a todas las mediciones. Por tanto, teóricamente, este método es válido para la valoración de los cambios hemodinámicos en relación con comidas (Gaiani y cols, 1989), hormonas, fármacos (Luca y cols, 1995) u otras sustancias vasoactivas.

En el reciente II Consenso Internacional de Baveno se concluye que la eficacia de los tratamientos farmacológicos debe evaluarse mediante estudios hemodinámicos invasivos, aunque señala el papel del Doppler, aún en investigación.

El propranolol, además de disminuir el flujo portal, reduce el flujo sanguíneo arterial en las extremidades por dos diferentes mecanismos; por un lado se produce vasoconstricción en las arterias periféricas por un bloqueo de los receptores β_2 (McSorley y cols, 1978) y por la reducción del gasto cardíaco. La pletismografía de impedancia es un método sencillo que permite la valoración del flujo arterial periférico y la monitorización de los cambios que se produzcan como respuesta a un determinado fármaco (Albillos y cols, 1995b).

1.6.1.d-Estado actual del tratamiento farmacológico

Profilaxis del primer sangrado

La efectividad de los betabloqueantes en la prevención del primer sangrado ha sido publicada en 9 estudios (Andreani y cols, 1990; PROVA Study Group, 1991; Conn y cols, 1991; Pascal y cols, 1987; Colman y cols, 1990; Ideo y cols, 1988; Lebrec y cols, 1988; Strauss y cols, 1988; Italian Multicenter Project, 1989) de los cuales solo 2 (Conn

y cols, 1991; Colman y cols, 1990) son doble ciego. En 7 de ellos se utilizó propranolol (Andreani y cols, 1990; PROVA Group, 1991; Conn y cols, 1991; Pascal y cols, 1987; Colman y cols, 1990; Strauss y cols, 1988; Italian Multicenter Project, 1989) y en 2 nadolol (Ideo y cols, 1988; Lebrec y cols, 1988), otro betabloqueante no selectivo. El riesgo de sangrado se redujo en 7 estudios (Andreani y cols, 1990; Conn y cols, 1991; Pascal y cols, 1987; Ideo y cols, 1988; Lebrec y cols, 1988; Strauss y cols, 1988; Italian Multicenter Project, 1989), siendo esa reducción significativa en 4 de ellos (Andreani y cols, 1990; Conn y cols, 1991; Ideo y cols, 1988; Lebrec y cols, 1988). El metaanálisis de todos los estudios (D'Amico y cols, 1995) muestra una reducción significativa del riesgo de sangrado (POR 0.48). La tasa de mortalidad se redujo con betabloqueantes en 7 estudios (Andreani y cols, 1990; PROVA Group, 1991; Conn y cols, 1991; Pascal y cols, 1987; Colman y cols, 1990; Ideo y cols, 1988; Lebrec y cols, 1988), siendo significativa en uno de ellos (Pascal y cols, 1987). En un reciente metaanálisis realizado sobre 589 pacientes de 4 estudios controlados y randomizados (Poynard y cols, 1991), se observó que en los pacientes en tratamiento con betabloqueantes existía una reducción significativa de las tasas de sangrado, de sangrado fatal, y de muerte por sangrado, con una tendencia marcada hacia la reducción de la mortalidad total.

Durante el tratamiento con betabloqueantes aparecieron efectos secundarios en un 15% de los enfermos, la mayoría de ellos leves, puesto que solo obligó a la suspensión del tratamiento en la mitad de ellos (D'Amico y cols, 1995).

Todos estos resultados permiten afirmar que debería tratarse con betabloqueantes la totalidad de enfermos con hipertensión portal y varices esofágicas sin episodios de sangrado previo y que no presenten contraindicaciones al tratamiento farmacológico.

Estudios recientes sugieren que el 5 Mononitrato de isosorbide puede ser igualmente eficaz en la profilaxis del primer sangrado. Aunque son necesarios nuevos estudios, este fármaco puede convertirse en la alternativa eficaz para aquellos pacientes que presenten contraindicaciones o no toleren los betabloqueantes.

Igualmente se está trabajando para facilitar la identificación de los enfermos no respondedores, en los que la terapia combinada de propranolol y 5 Mononitrato de isosorbide puede tener un impacto importante en la profilaxis del primer sangrado.

Profilaxis de la recidiva hemorrágica

Existen 2 metaanálisis (Hayes y cols, 1990; Pagliaro y cols, 1989) que confirman que los betabloqueantes, frente a placebo, reducen significativamente el riesgo de sangrado y la mortalidad. Se ha comparado igualmente la eficacia de los betabloqueantes frente a la escleroterapia endoscópica, donde los resultados han sido más heterogéneos; en uno de ellos la escleroterapia, en comparación con los betabloqueantes, redujo significativamente la incidencia de recidiva hemorrágica (Dasarathy y cols, 1992). Sin embargo, existen otros tres estudios en que la recidiva hemorrágica fue mayor en el grupo de escleroterapia (Rossi y cols, 1991; Colman y cols, 1990; Martin y cols, 1991).

Los resultados de los diferentes estudios permiten concluir que tanto los betabloqueantes como la escleroterapia reducen el riesgo de recidiva hemorrágica y de muerte. La escleroterapia endoscópica se asocia a un menor índice de recidiva y a un mayor número de complicaciones. La escleroterapia endoscópica es eficaz en aquellos

enfermos no respondedores a los betabloqueantes, de tal manera que parece lógico que la terapia mixta (farmacológica y endoscópica) tenga mejores resultados.

El reciente desarrollo de la ligadura endoscópica como método endoscópico de obliteración de varices, asociado a un menor número de complicaciones, así como la adición de vasodilatadores a la terapia con betabloqueantes puede mejorar los resultados de la terapia mixta (endoscópica y farmacológica) en la prevención de la recidiva hemorrágica.

1.6.2-OTROS TRATAMIENTOS

1.6.2.a-Shunts quirúrgicos

Inicialmente se planteó la realización de shunts quirúrgicos profilácticos, estrategia que fue abandonada tras los resultados de algunos estudios en que se observaba una alta incidencia de encefalopatía crónica y recurrente, y una disminución de la supervivencia global (Jackson y cols, 1968; Conn y cols, 1972; Conn y cols, 1965). En la prevención del resangrado, el shunt quirúrgico elimina prácticamente la posibilidad del resangrado, aunque no mejora significativamente la mortalidad a largo plazo y causa más encefalopatía (Jackson y cols, 1968; Conn y cols, 1972; Conn y cols, 1965). A pesar de la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas, como el shunt espleno-renal distal, debe indicarse con precaución en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, ya que aumenta la morbi-mortalidad. Igualmente se debe tener en cuenta que la realización de un shunt quirúrgico dificulta técnicamente la realización de un trasplante hepático posterior y empeora su supervivencia.

1.6.2.b- Derivación portosistémica percutánea intrahepática

La DPPI es un shunt intrahepático, realizado por vía transyugular, que comunica una vena hepática y la vena porta. Esta comunicación se dilata posteriormente con un balón de angioplastia y se coloca posteriormente una prótesis metálica expandible. La DPPI decrece marcadamente la presión portal en un 50% aproximadamente (Ring y cols, 1992; Zemel y cols, 1991; Rossle y cols, 1994) lo cual lleva a una progresiva reducción del tamaño de las varices y a una disminución de la ascitis (Sanyal y cols, 1992). Numerosos estudios publicados sugieren su utilidad para el tratamiento de la hemorragia aguda que no responde al tratamiento farmacológico y endoscópico, y en la prevención del resangrado (Ring y cols, 1992; Zemel y cols, 1991; Rossle y cols, 1994; Sanyal y cols, 1992). Se produce encefalopatía hepática en un 20% de los pacientes y estenosis u oclusión en un 20-50%, que puede ser manejado mediante la dilatación o la colocación de una nueva prótesis. La principal ventaja es que la mortalidad asociada al procedimiento es baja, incluso en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. Las optimistas expectativas iniciales de las DPPI deben aguardar la realización de estudios randomizados y controlados. Por el momento su indicación debe reservarse a las hemorragias agudas no controladas y en la prevención del resangrado en los pacientes en lista de espera para un trasplante hepático.

1.6.2.c- Terapia endoscópica

-Escleroterapia de varices

El uso de la escleroterapia de varices como método profiláctico y terapéutico del sangrado por varices esofagogástricas se ha extendido en los últimos años. En los múltiples estudios publicados de la escleroterapia como método profiláctico del primer sangrado existe una tendencia favorable, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado, aunque por la heterogeneidad de los diferentes estudios es difícil obtener conclusiones definitivas. Se han publicado dos estudios controlados (Andreani y cols, 1990; PROVA Group, 1991) que comparan la escleroterapia con el propranolol en la prevención del primer sangrado. En uno de ellos, el riesgo de sangrado fue significativamente menor en el grupo de propranolol que en el de escleroterapia (Andreani y cols, 1990). En el otro estudio no se observaron diferencias significativas (PROVA Group, 1991). La escleroterapia presenta mayor número de complicaciones que el tratamiento farmacológico por lo que se acordó en el II Consenso Internacional de Baveno (De Franchis, 1996) que la escleroterapia no debe utilizarse como terapéutica profiláctica del primer sangrado.

Sin embargo, tal y como se ha citado anteriormente, numerosos estudios demuestran la utilidad de la escleroterapia en la profilaxis del resangrado, disminuyendo significativamente el porcentaje de pacientes que resangran y de los que fallecen por ello.

-Ligadura de varices

La ligadura endoscópica de varices fue descrita por primera vez en 1990, utilizando el mismo concepto que la ligadura de hemorroides, realizándose mediante la

succión con el endoscopio de la variz y la colocación de una banda de goma en su base. Existen en la actualidad 3 estudios controlados que comparan escleroterapia y ligadura endoscópica (Stiegmann y cols, 1992; Gimson y cols, 1993; Laine y cols, 1993). Solo un estudio encontró diferencias significativas en la reducción del resangrado a favor del grupo de ligadura (Gimson y cols, 1993), mientras que los otros dos estudios (Stiegmann y cols, 1992; Laine y cols, 1993) solo mostraron una tendencia favorable a la reducción del resangrado en el grupo de ligadura. Las úlceras en las varices producidas por la ligadura endoscópica fueron más grandes pero más superficiales que las halladas en los pacientes sometidos a escleroterapia. En todos los estudios se observó que el número de sesiones necesario para la erradicación de las varices esofágicas fue significativamente menor en el grupo de ligadura que en el grupo de escleroterapia. Igualmente, el número de complicaciones fue significativamente menor en el grupo de ligadura. Sólo en un estudio (Young y cols, 1993) se encontró una supervivencia significativamente mayor en el grupo de ligadura, aunque en un corto seguimiento.

Uno de los principales problemas que presentaba la ligadura de varices era la necesidad de repetir numerosas veces en cada sesión la introducción del endoscopio, ya que sólo se podía colocar las bandas esofágicas de una en una. Este problema ha quedado definitivamente resuelto con la introducción de disparadores que contienen 5, 6 u 8 bandas, que pueden ser liberadas en la misma endoscopia. Sin embargo esta técnica tiene sus limitaciones sobre todo para su aplicación en los casos de sangrado activo, donde la visión endoscópica se hace muy dificultosa. En estos casos se sigue utilizando la escleroterapia como método hemostático.

En el II Consenso Internacional de Baveno (De Franchis, 1996) se concluye que la ligadura endoscópica de varices ha sustituido a la esclerosis como método endoscópico óptimo para prevenir el resangrado por varices esofagogástricas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los betabloqueantes reducen de manera significativa la incidencia del primer sangrado y del resangrado. Constituyen, por tanto, la base del tratamiento farmacológico a largo plazo de la hipertensión portal. Sin embargo, diferentes estudios publicados confirman la existencia de un porcentaje de pacientes no respondedores, situados entre el 30-50%. La aparición de otras terapias alternativas hace esencial identificar este subgrupo de pacientes, que serían susceptibles de recibir desde el primer momento opciones terapéuticas más potentes como la constituida por la combinación de betabloqueantes y vasodilatadores. En la actualidad, y debido a la ausencia de correlación con ningún dato clínico-analítico, el único método para valorar la respuesta al propranolol es el cateterismo de las venas suprahepáticas. Este procedimiento se realiza en centros de alto nivel, por personal especializado y no está exento de complicaciones. Ello justifica el interés reciente en la búsqueda de un procedimiento no invasivo y accesible, que permita la identificación de los pacientes que no responden al tratamiento con propranolol.

El propranolol reduce la presión portal, disminuyendo el flujo sanguíneo portal, como consecuencia del bloqueo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . Por tanto debe existir una relación entre los cambios en la presión portal y en el flujo sanguíneo portal. La cuantificación del flujo portal por ecografía doppler ha sido aceptado como un método adecuado en la valoración de las variaciones hemodinámicas que ocurren en la vena porta en respuesta a fármacos o a la ingestión de comida. Por otro lado, el propranolol reduce el flujo sanguíneo arterial a las extremidades, como consecuencia de la vasoconstricción de las arterias periféricas mediante bloqueo de los receptores β_2 presentes en la pared del vaso. Debe existir cierta proporcionalidad entre la reducción del flujo portal y el de las extremidades. En este contexto, mediante la cuantificación de

estos cambios hemodinámicos en las extremidades, se podría valorar la respuesta al propranolol. La pletismografía, como ya ha sido expuesto, es un método no invasivo sencillo y exacto para cuantificar los cambios en el flujo sanguíneo arterial en las extremidades.

Los objetivos de nuestro estudio fueron investigar en pacientes cirróticos con hipertensión portal:

- 1) Si la monitorización no invasiva del flujo sanguíneo portal, mediante doppler pulsado, y del flujo sanguíneo del antebrazo, mediante pletismografía de oclusión venosa, puede predecir la respuesta del gradiente de presión venosa hepática al propranolol.
- 2) Evaluar los parámetros clínicos, analíticos y hemodinámicos que pueden influenciar la respuesta esplácnica al propranolol.

PACIENTES Y METODOS

3.1-PACIENTES

Este estudio ha sido realizado en 80 pacientes cirróticos remitidos al Servicio de Gastroenterología para la evaluación y tratamiento de la hipertensión portal. Todos ellos tenían varices esofágicas demostradas mediante endoscopia. El diagnóstico de cirrosis hepática fue confirmado histológicamente en 62 pacientes. En el resto de enfermos, el diagnóstico se basó en la conjunción de datos clínicos-analíticos y los hallazgos ecográficos.

Ninguno de los pacientes había recibido en el pasado tratamiento a largo plazo (endoscópico o farmacológico) para su hipertensión portal. En los pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva por varices esofagogástricas, la inclusión en el estudio fue al menos una semana después de conseguir la hemostasis, y en el momento de la inclusión los pacientes se encontraban clínicamente estables y sin datos clínicos de encefalopatía hepática.

En el caso de pacientes con hepatopatía crónica de origen enólico, estos se encontraban abstinentes al menos en los tres últimos meses. En aquellos pacientes con tratamiento diurético, este fue retirado al menos una semana antes de ser incluidos en este estudio.

Se excluyó a 5 pacientes con mala o nula visualización ecográfica de la vena porta, 2 pacientes con carcinoma hepatocelular y a dos pacientes con enfermedad valvular cardíaca.

El estudio fue diseñado y realizado de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki, y aprobado por el Comité de Ensayos clínicos de la Clínica Puerta de Hierro. Se explicó la naturaleza del estudio a todos los pacientes y se requirió consentimiento informado en cada caso.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1- Edad comprendida entre 18 y 75 años
- 2- Cirrosis hepática
- 3-Varices esofágicas demostradas endoscópicamente
- 4-Consentimiento informado del paciente a participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1- No cumplir los criterios de inclusión
- 2- Datos clinico-ecográficos de sospecha de carcinoma hepatocelular
- 3-Insuficiencia hepática avanzada, definida como un tiempo de protrombina menor del 40%, o una bilirrubina mayor de 5 mg/dl
- 4- Alcoholismo activo en los tres últimos meses
- 5- Insuficiencia renal crónica, definida por una creatinina sérica mayor de 2 mg/dl
- 6- Diabetes Mellitus insulín-dependiente
- 7- Historia previa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de broncoespasmo
- 8- Historia de enfermedad cardiovascular grave, incluyendo infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, patología valvular o bloqueo de rama
- 9- Historia de enfermedad psiquiátrica
- 10-Embarazo

3.2-METODOS

3.2.1-ESTUDIO HEMODINAMICO INVASIVO

El estudio hemodinámico invasivo fue realizado con los pacientes en decúbito supino, después de estar en ayunas desde la noche anterior. Para medir las presiones se utilizó un transductor de cuarzo (Mallinckrodt, Athone Irlanda), tomando como punto cero de referencia la línea axilar media, obteniéndose los trazados con un registrador de múltiples canales (Schiller AG, Baar, Suiza). Bajo anestesia local, se canuló la vena yugular interna derecha, colocándose un catéter introductor venoso (Arrow, Pensilvania, EEUU) mediante la técnica de Seldinger. Todos los catéteres para la medición de los diferentes parámetros fueron introducidos bajo control fluoroscópico.

3.2.1.a- Hemodinámica sistémica

- Gasto Cardíaco ($l \times min^{-1}$): Se midió con un catéter de Swan-Ganz de tres luces (Arrow Internacional, Pensilvania, EEUU) mediante el método de termodilución tras la inyección de 10 ml de suero glucosado al 5% a una temperatura de 0-4 grados centígrados. Se obtuvieron cinco medidas, desechándose la más alta y la más baja, calculándose la media de las otras tres.

- Presiones Cardiopulmonares: La presión arterial pulmonar, la presión capilar pulmonar y la presión de la aurícula derecha, fueron obtenidas con el catéter de Swan-Ganz, tomando como valor en cada punto la media de al menos tres mediciones.

- Presión Arterial: Se midió con un esfigmomanómetro semiautomático (Schiller AG, Baar, Suiza). La presión arterial media en milímetros de mercurio se calculó según la fórmula:

$$(\text{Presión sistólica} + \text{Presión diastólica} \times 2) / 3$$

- Frecuencia cardíaca: Se obtuvo de una monitorización electrocardiográfica continua.

- Resistencia vascular sistémica (dinas x seg / cm²): Se calculó según la siguiente fórmula:

$$((\text{Presión arterial media} - \text{Presión auricular derecha}) \times 80) / \text{Gasto cardíaco}$$

3.2.1.b-Hemodinámica esplácnica

- Presión Portal: Se introdujo un cateter-balón 7F (Medi Tech. Cooper Scientific Corp, Watertown, Massachussets, EEUU) en la vena hepática principal derecha bajo control fluoroscópico para medir la presión venosa hepática enclavada y libre. La presión portal se cuantificó como gradiente de presión venosa hepática, calculada como la diferencia entre la presión venosa hepática enclavada y la libre. La presión fue medida con un transductor de cuarzo, tomando la línea media axilar como punto de referencia cero, obteniéndose un trazado permanente con un registrador de múltiples canales.

El enclavamiento del catéter en la vena suprahepática se consideró correcto cuando se cumplían las siguientes condiciones:

a) estabilidad en la curva de presión;

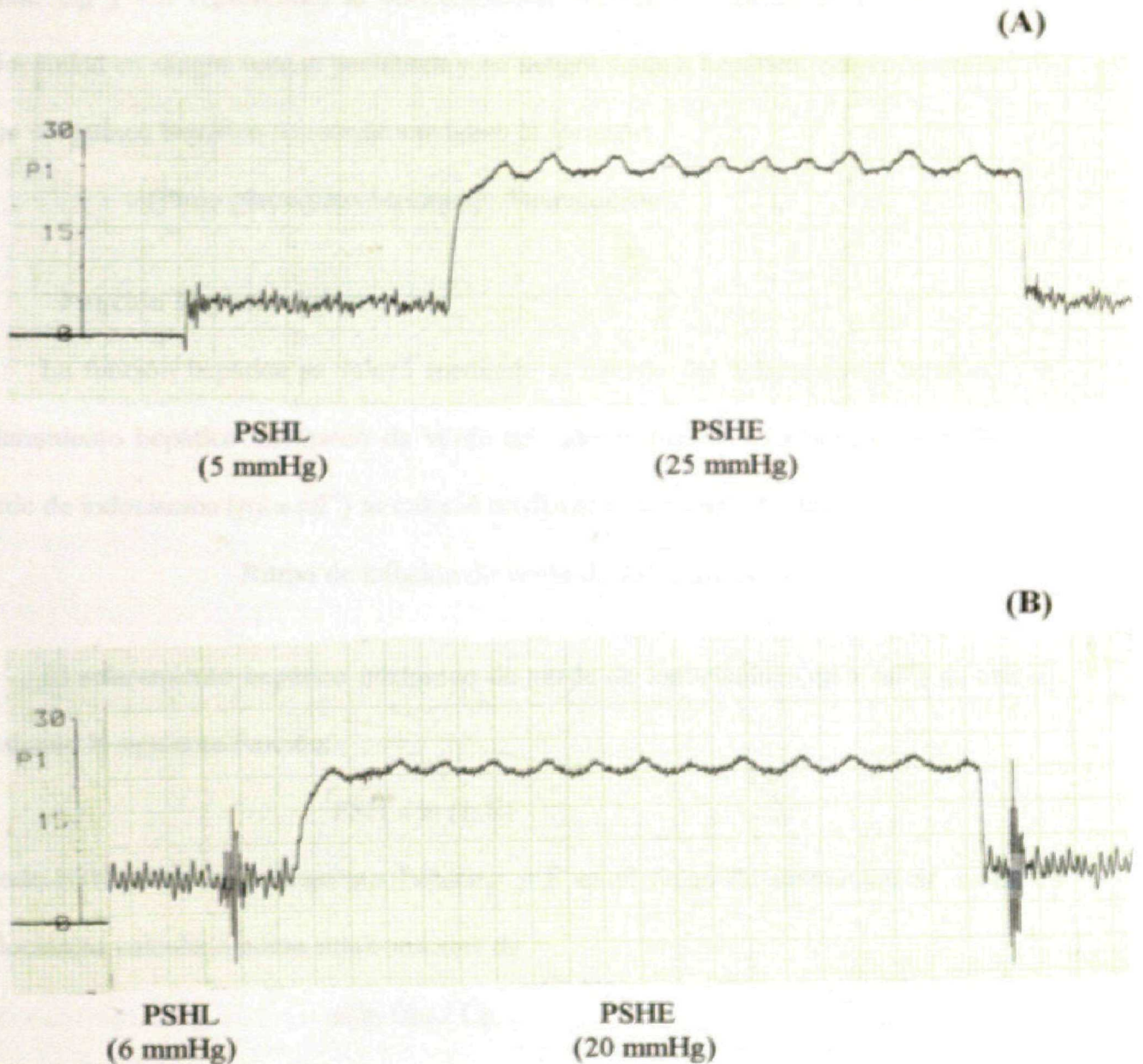
- b) ausencia de reflujo después de la inyección de 2 ml de medio de contraste (Hexabrix 320, Laboratorios Rovi, Madrid, España) a través del catéter
- c) marcado descenso de la presión después de retirar el catéter.

La presión suprahepática libre se midió cerca de la unión de la vena cava inferior y la vena suprahepática derecha. En cada punto de observación se consideró el gradiente de presión venosa hepática como la media de al menos tres medidas (Figura 3).

Los pacientes en los que se objetivó una reducción en el gradiente de la presión venosa hepática mayor del 20% o cuando este fue menor de 12 mm de Hg, se consideraron respondedores al tratamiento farmacológico.

- Flujo Sanguíneo hepático (ml/min): Se determinó mediante la infusión continua (0.2 mg/min) de verde de indocianina (Serb, Paris, Francia) en la vena antecubital, tras un bolo inicial de 2 mg. Tras un periodo de equilibrio de 60 minutos, se obtuvieron cinco muestras simultaneas de sangre periférica y de vena suprahepática a intervalos de 3 minutos. Tras la centrifugación de las muestras, la concentración plasmática de verde de indocianina se midió por espectrofotometría a una longitud de onda de 805 nm y 900 nm, mediante el método de Nielsen para corregir la turbidez de las muestras de sangre.

Figura 3. EL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA BASAL (A) Y TRAS LA ADMINSTRACIÓN DE PROPRANOLOL (B).



Basalmente el GPHV era de 20 mmHg, así obtenido de la diferencia entre la PSHE (25 mmHg) menos la PSHL (5 mmHg). Treinta minutos después de la administración de propranolol el gradiente era de 14 mmHg, siendo causado este descenso tanto por reducción de la PSHE a 20 mmHg como ascenso de la PSHL a 6 mmHg.

Se requirió una extracción hepática mayor de 0.1 y unos niveles arteriales estables de verde de indocianina para el cálculo del flujo plasmático hepático, que se obtuvo según la siguiente fórmula:

$$(\text{Ritmo de infusión de Verde de indocianina}) / (C_p - C_h)$$

donde C_p y C_h representan la concentración venosa plasmática media de verde de indocianina en sangre venosa periférica y en sangre venosa hepática, respectivamente. El flujo sanguíneo hepático se calculó mediante la fórmula:

$$(\text{Flujo plasmático hepático}) / \text{Hematocrito}$$

Función Hepatocelular

La función hepática se valoró mediante el cálculo del aclaramiento hepático y el aclaramiento hepático intrínseco de verde de indocianina. El aclaramiento hepático de verde de indocianina ($\text{ml} \times \text{ml}^{-1}$) se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Ritmo de infusión de verde de indocianina} / C_p$$

El aclaramiento hepático intrínseco de verde de indocianina ($\text{ml} \times \text{ml}^{-1}$) se calculó mediante la siguiente función:

$$\text{FSH} \times \ln(1-E)$$

donde FSH es el flujo sanguíneo hepático y E es el ritmo de extracción de verde de indocianina calculado como una constante de

$$(C_p - C_h) / C_p$$

3.2.2. ESTUDIOS HEMODINAMICOS NO INVASIVOS

Durante la realización de los estudios no invasivos, la presión arterial y la frecuencia cardíaca fueron determinadas cada 5 minutos mediante un esfigmomanómetro

semiautomático (Dinamap, Critikon, Tampa, Florida, EEUU). La presión arterial media fue calculada en milímetros de mercurio según la siguiente fórmula:

$$((\text{Presión sistólica} + \text{Presión diastólica}) \times 2) / 3$$

La resistencia sistémica vascular ($\text{dinas} \times \text{seg} / \text{cm}^2$) fue calculada de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$(\text{Presión arterial media} - \text{Presión aurícula derecha}) \times 80 / \text{Índice cardíaco}$$

3.2.2.a-Ecografia-Doppler

La realización de esta exploración se llevó a cabo con el paciente en ayunas, en decúbito supino, y después de 15 minutos de reposo en esa posición. La medición del flujo portal mediante ecografía Doppler fue realizada utilizando un equipo de ultrasonografía en tiempo real, con una sonda sectorial de 3.5 mHz (ESI-2000, Elscint, Israel). La vena porta fue identificada mediante ultrasonografía en tiempo real, y el transductor se colocó en el eje longitudinal del vaso cerca de la división hiliar, en el punto de cruce de la arteria hepática con el tronco portal con un ángulo menor de 60 grados. El calibre de la vena porta fue medido desde un plano cross-sectorial del vaso, visualizado en modo B. El cursor del doppler fue colocado en el centro de la vena porta, cubriendo al menos 2/3 de su diámetro. La velocidad del flujo fue calculada de acuerdo con la ecuación:

$$V = \Delta f \times C / 2f_0 \times \cos \alpha$$

donde Δf es la frecuencia del doppler (shift), f_0 es la frecuencia incidental del doppler, α es el ángulo de insonorización, y C es la velocidad del ultrasonido en sangre (1500 m/seg). La velocidad media del flujo sanguíneo portal (cm/seg) fue directamente

calculado por el equipo como el trace medio del espectro de las frecuencias del doppler. Las mediciones de la velocidad fueron realizadas en periodos de 4 segundos, para evitar fluctuaciones de la velocidad de la sangre relacionadas con los ciclos cardíacos. Igualmente, estas mediciones se realizaron en inspiración suspendida para evitar las variaciones dependientes de los ciclos respiratorios. El volumen del flujo sanguíneo portal (ml/min) fue calculado según la fórmula:

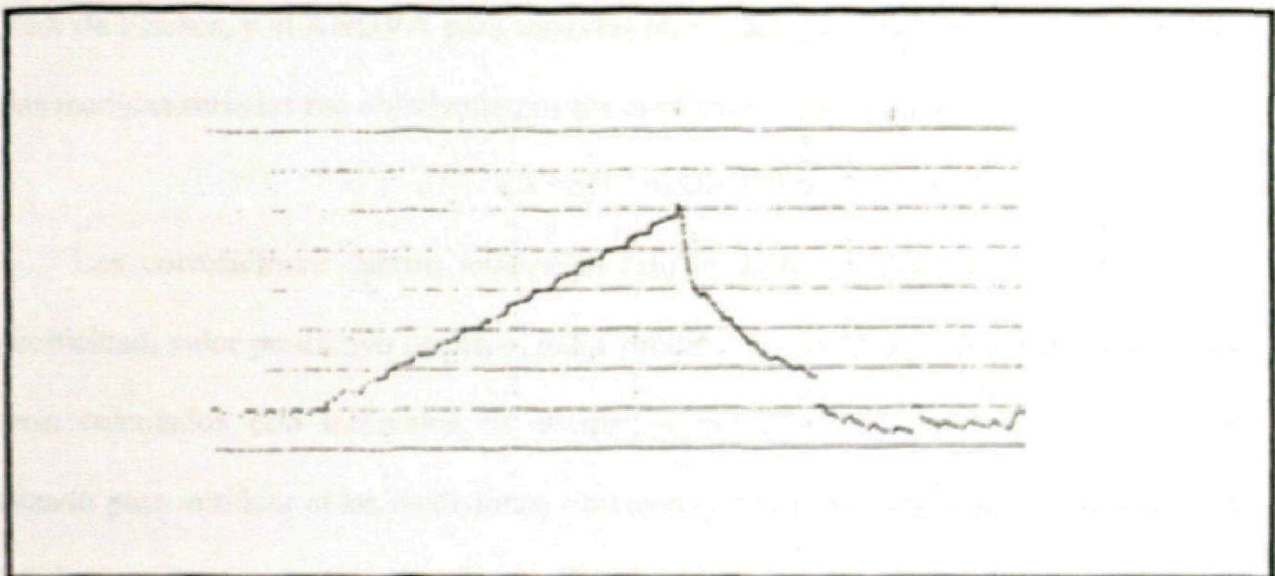
$$PBV \times \pi R^2$$

donde PBV es la velocidad media del flujo sanguíneo portal, R es la mitad del diámetro de la vena porta. En cada exploración, estos parámetros fueron obtenidos de la media de 5 mediciones consecutivas.

3.2.2 b-Pletismografía de oclusión venosa

La medida del flujo sanguíneo del antebrazo se realizó mediante pletismografía de oclusión venosa. Se colocó un cordón calibrado, con interior de mercurio, alrededor de la parte más ancha del antebrazo no dominante. El otro extremo del cordón se conectó a un pletismógrafo (EC 5-R, Hokanson, Issaquah, WA) calibrado electrónicamente para medir porcentajes de cambio de volumen (Hokanson, IEEE Trans Biomed Eng 1975). Para conseguir la oclusión venosa previa a la determinación del flujo sanguíneo, se colocó un manguito de presión proximal al codo, el cual era insuflado hasta 40 mm de Hg con un insuflador rápido de aire (E-20, Hokanson). Un minuto antes de cada determinación de flujo sanguíneo, se excluyó la circulación de la mano por medio de un manguito de presión pediátrico que era colocado alrededor de la muñeca, y se insuflaba hasta lograr una presión superior a la sistólica (Greenfield y cols, 1963). Cada medición reflejó la media de cinco determinaciones de flujo recogidas durante 7

FIGURA 4: REGISTRO DE PLETISMOGRAFÍA



Registro gráfico de una de las determinaciones del flujo sanguíneo del antebrazo. La estimación era realizada a partir del cálculo de la pendiente de la curva.

segundos, a intervalos de 15 segundos. El flujo sanguíneo del antebrazo se expresó en milímetros por minuto por 100 mililitros de volumen del antebrazo (Figura 4).

3.3-ANALISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se presentan como media \pm Error estándar. El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la t de student para datos pareados y no pareados, el Test de Fischer, y el ANOVA para medidas repetidas. La variabilidad intraobservador en las medidas seriadas fue objetivada por los coeficientes de variación

$$CV=SD / \text{media} \times 100$$

Las correlaciones fueron analizadas con el Test de Pearson. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la eficacia diagnóstica fueron calculados con intervalos de confianza del 95%. El test de McNemar fue realizado para verificar si las mediciones obtenidas en el flujo sanguíneo del antebrazo y del flujo portal eran estadísticamente significativas basadas en la correcta predicción de la respuesta del gradiente de presión venosa hepática al tratamiento con propranolol. La dependencia de la respuesta del gradiente de presión venosa hepática a los datos clínicos basales (edad, sexo, peso, etiología de la enfermedad hepática, grado de Child-Pugh, sangrado por varices esofagogástricas previo y ascitis), a los datos analíticos (Bilirrubina sérica, albúmina sérica, actividad de protrombina) o a los parámetros hemodinámicos de los pacientes (frecuencia cardíaca, índice cardíaco, valor absoluto del gradiente de presión venosa hepática, del flujo portal y del flujo sanguíneo del antebrazo), fue valorada mediante análisis univariado. Igualmente mediante este tipo de análisis se valoró la relación entre la reducción del gradiente de presión venosa hepática y la reducción de

la frecuencia cardíaca y del índice cardíaco debido al bloqueo de los receptores β . Las variables en las que se objetivaba una significación estadística en el análisis univariado fueron incluidas en un análisis de regresión múltiple según el modelo de Cox. Se consideró como significativa una $p < 0,05$.

3.4-DISEÑO DEL ESTUDIO

Los estudios invasivos y no invasivos se realizaron a las 10 horas en el Laboratorio de Hemodinámica Hepática, después de una noche de ayuno con el paciente en decúbito supino. A todos los pacientes se les realizó, en días diferentes, un estudio invasivo y otro no invasivo, separados ambos por al menos 5 días. En ambos estudios, las mediciones basales fueron siempre obtenidas 30 minutos después de la colocación de los catéteres intravenosos en el caso de los estudios invasivos, o después del correcto posicionamiento en el caso de los estudios no invasivos. Una vez obtenidos los datos basales, se procedió a aleatorización bajo condiciones de doble ciego para recibir propranolol (0.15 mg/kg de peso, en una solución de 1 mg/ml de suero glucosado al 5%) o placebo (suero glucosado al 5%). Esta aleatorización fue realizada utilizando sobres sellados que contenían una de las dos opciones del estudio, de acuerdo a una secuencia generada por ordenador. Posteriormente se procedió a la medición de los parámetros hemodinámicos 30 minutos después de la administración intravenosa de propranolol o placebo.

Posteriormente, tanto en los estudios invasivos o no invasivos, se procedió a la medición de los parámetros hemodinámicos basales y a los 30 minutos, después de la infusión intravenosa de propranolol (0.15 mg / Kg de peso, en una solución de 1 mg / ml de suero glucosado al 5%), o de placebo (suero glucosado al 5%). En los estudios no invasivos el paciente recibió la misma infusión intravenosa que el primer día.

Todas las pruebas fueron realizadas por 4 médicos. Dos de ellos realizaron siempre los estudios invasivos, uno de ellos realizó el estudio de doppler portal, y el otro determinó el flujo sanguíneo del antebrazo por pletismografía de oclusión venosa. Los médicos encargados de los estudios de doppler y pletismografía, no conocían los datos hemodinámicos obtenidos en los estudios invasivos previos. El código de aleatorización, que permite conocer la terapia empleada (propranolol o placebo), no se verificó hasta que se completó el análisis de los resultados obtenidos en los estudios invasivos y no invasivos.

Se consideró respondedor a todo paciente en el que la infusión intravenosa de la sustancia empleada redujese el gradiente de presión venosa hepática en más de un 20% con respecto a su valor basal. Los pacientes con un descenso del gradiente de presión venosa hepática menor del 20 %, con respecto a sus valores basales fueron considerados como no respondedores.

RESULTADOS

4.1-GRUPO PLACEBO

La edad media de los pacientes incluidos en este grupo fue de 53 ± 1.1 años y sus características clínicas se muestran en la tabla 1. La etiología de la cirrosis fue alcohólica en 12 pacientes y no alcohólica en el resto. La hepatopatía crónica fue clasificada como Child-Pugh grado A en 11 pacientes. De los 20 pacientes incluidos en este grupo, 9 pacientes habían presentado un sangrado por varices esofagogástricas, y 5 de ellos presentaban ascitis.

La administración de placebo no modificó de manera significativa ninguno de los parámetros de la hemodinámica sistémica o esplácnica estudiadas, tal y como se muestra en la tabla 2. Los coeficientes de variación de las mediciones del flujo sanguíneo portal y del flujo sanguíneo del antebrazo fueron de $9.4 \pm 0.9\%$ y de $9.3 \pm 1.0\%$, respectivamente. La mayor fuente de variación en el cálculo del flujo sanguíneo portal fue la velocidad del flujo portal ($9.4 \pm 0.9\%$).

4.2-GRUPO PROPRANOLOL

4.2.1-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad media de los 60 pacientes fue de 50 ± 1.4 años. La etiología de la enfermedad hepática fue enólica en 36 pacientes, por el virus de la hepatitis C en 17, por el virus de la hepatitis B en 1 paciente, por cirrosis biliar primaria en 2, y en 4 casos la cirrosis fue criptogénica.

Tabla 1. DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE LOS PACIENTES EN EL GRUPO PLACEBO Y PROPRANOLOL

	PLACEBO	PROPRANOLOL
Nº de pacientes	20	60
Edad (años)	51,3 ± 1,8	50,2 ± 1,4
Sexo (Varón/Hembra)	16/4	48/12
Etiología (alcohólica/no alcohólica)	12/8	32/28
Sangrado por varices previo (sangrante/no sangrante)	9/11	26/34
Ascitis	5/15	15/45
Grado de Child-Pugh	6,84 ± 0,31	6,64 ± 0,21
Bilirrubina total (mg/dl)	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Albúmina sérica (g/l)	35,2 ± 6,1	36,7 ± 8,1
Actividad de protrombina (%)	63,2 ± 3,3	60,1 ± 1,7
Creatinina sérica (mg/dl)	0,97 ± 0,03	0,94 ± 0,03

Tabla 2. CAMBIOS HEMODINÁMICOS CON LA ADMINISTRACIÓN DE PLACEBO

	BASAL	PLACEBO	p
Frecuencia cardiaca (l.p.m.)	77,0 ± 1,2	74,1 ± 1,4	NS
Presión arterial media (mmHg)	84,8 ± 1,3	85,1 ± 1,2	NS
Índice cardiaco (L/min.m ²)	4,03 ± 0,2	3,99 ± 0,2	NS
Presión venosa hepática enclavada (mmHg)	25,1 ± 0,6	25,3 ± 0,5	NS
Presión venosa hepática libre (mmHg)	7,1 ± 0,3	7,4 ± 0,3	NS
Gradiente de presión venosa hepática (mmHg)	17,9 ± 0,6	17,6 ± 0,5	NS
Flujo sanguíneo hepático (ml/min)*	1401 ± 110	1412 ± 103	NS
Velocidad sanguínea portal (cm/seg)	10,6 ± 0,4	10,8 ± 0,6	NS
Diámetro vena porta (mm)	14,9 ± 1,9	14,8 ± 2,4	NS
Flujo sanguíneo portal (ml/min)	1145 ± 51	1158 ± 42	NS
Flujo sanguíneo antebrazo (ml/min%)	7,19 ± 0,11	7,11 ± 0,4	NS

* en 14 pacientes

De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, 30 pacientes eran grado A, y 30 eran grado B o C. En este grupo de 60 pacientes, 25 de ellos (40.9%), habían presentado un episodio de hemorragia digestiva por varices esofagogástricas en el pasado.

4.2.2-DATOS HEMODINÁMICOS BASALES

Los pacientes cirróticos presentaron basalmente una presión arterial media reducida (85 ± 9 mm de Hg), una frecuencia cardíaca aumentada (77 ± 2 latidos/ minuto), un índice cardíaco aumentado (4.06 ± 0.13 ml/ min. m^2), y un flujo sanguíneo en el antebrazo aumentado (7.52 ± 0.47 ml/min %).

El gradiente de presión venosa hepática basal fue mayor de 12 mm de Hg en 59 de los 60 pacientes de este grupo. El paciente restante, con cirrosis por el virus C de la hepatitis y sin episodios previos de sangrado por varices, presentaba un gradiente de 10 mm de Hg.

En pacientes sanos, el diámetro de la porta es de 11 ± 1 cm y la velocidad de la sangre portal es de 15 cm/seg (Bru y cols, 1996). En nuestro estudio los pacientes cirróticos basalmente presentaban un diámetro de la vena porta aumentado (14.8 ± 2.1 mm) con la velocidad del flujo portal disminuido (10.5 ± 0.3 cm/seg).

4.2.3-EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL PROPRANOLOL

Los efectos del propranolol sobre la hemodinámica esplácnica y sistémica se muestran en las figuras 5, 6 y 7. El bloqueo de los receptores β -adrenérgicos produjo un descenso significativo de la frecuencia cardíaca ($-18.7 \pm 0.9\%$) y del índice cardíaco ($21.2 \pm 1.6\%$), sin que se produjeran cambios en la presión arterial media. El porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca inducida por el propranolol, fue similar en el día de los estudios no invasivos ($17.7 \pm 0.9\%$).

El propranolol redujo significativamente el flujo sanguíneo del antebrazo desde 7.52 ± 0.47 hasta 6.01 ± 0.37 ml/min % ($p < 0.0001$). Los cambios observados en el índice cardíaco y en el flujo sanguíneo del antebrazo debidas al propranolol mostraron una correlación directa ($r=0.44$, $p < 0.05$).

El propranolol disminuyó significativamente el gradiente de presión venosa hepática desde 17.4 ± 0.5 hasta 14.2 ± 0.5 mm de Hg ($p < 0.0001$). Este descenso fue el resultado de la disminución de la presión venosa hepática enclavada ($-11.7 \pm 1.0\%$, $p < 0.0001$), y de un incremento de la presión venosa hepática libre ($+16.1 \pm 3.9\%$, $p < 0.01$). El flujo sanguíneo hepático se redujo tras la administración de propranolol desde 1354 ± 104 hasta 1090 ± 103 ml/min ($p = 0.07$).

El bloqueo de los receptores β -adrenérgicos redujo de manera significativa la velocidad del flujo sanguíneo portal ($-20.8 \pm 1.9\%$, $p < 0.0001$), sin modificar el calibre

Figura 5. Efectos hemodinámicos sistémicos del propranolol

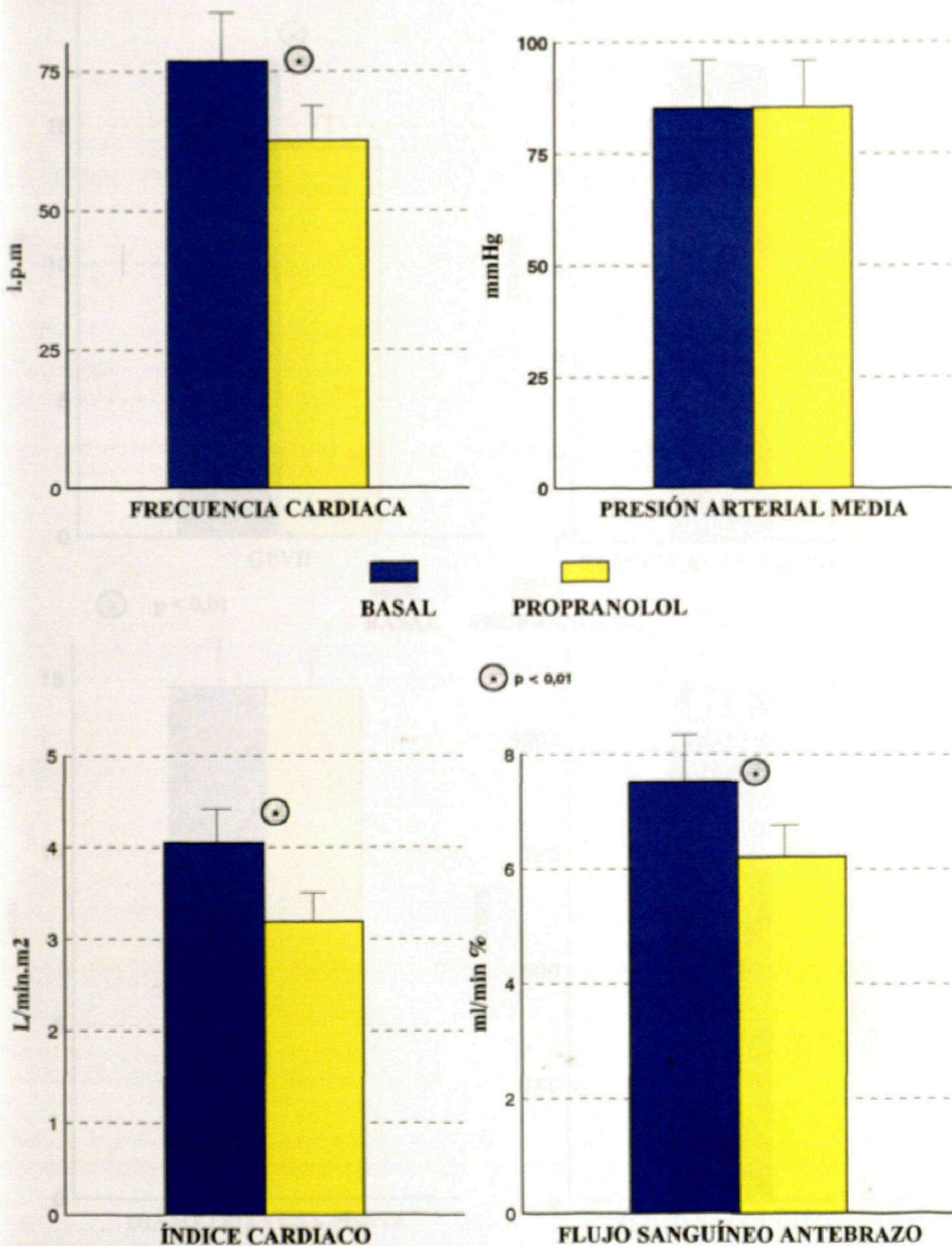


Figura 6. Efectos hemodinámicos esplácnicos del propranolol

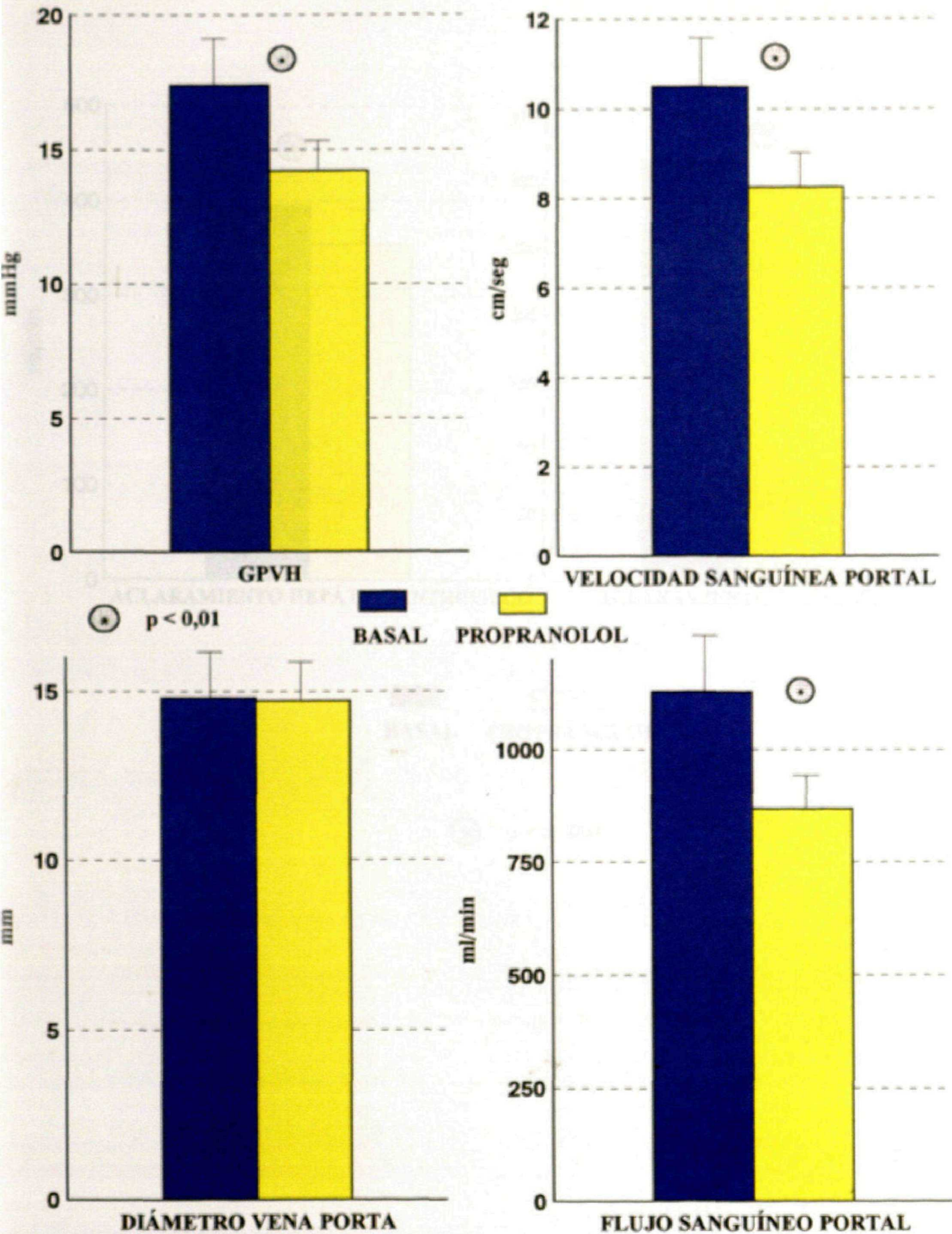
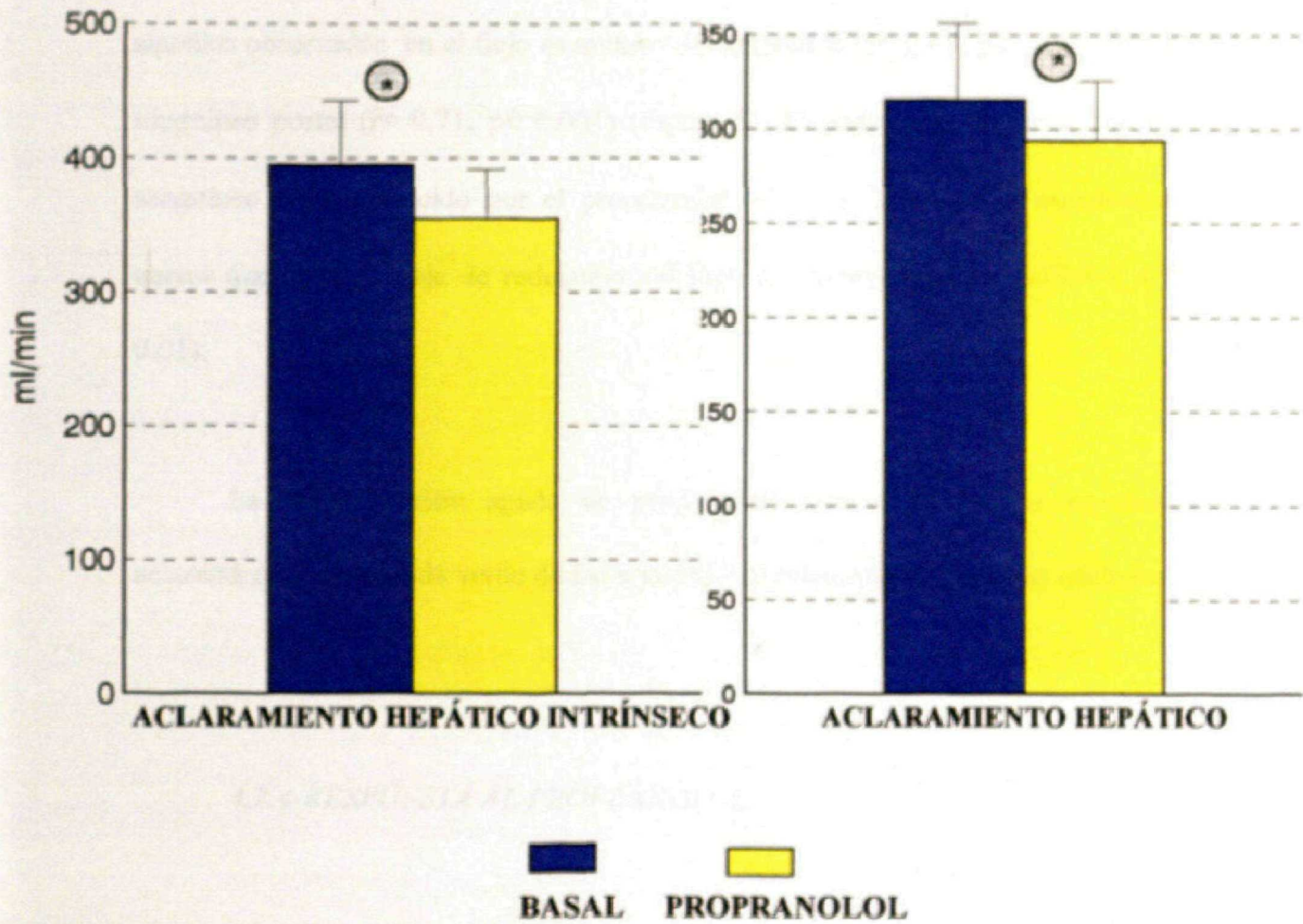


Figura 7. Aclaramiento hepático

⊙ $p < 0,0001$

del vaso. Consecuentemente con lo anterior, el flujo sanguíneo portal se redujo significativamente desde 1122 ± 47 hasta 849 ± 39 ml/min ($p < 0.0001$).

Los cambios en el gradiente de presión venosa hepática se correlacionaron con aquellos observados en el flujo sanguíneo del antebrazo ($r = 0.49$, $p < 0.01$), y en el flujo sanguíneo portal ($r = 0.71$, $p < 0.001$) (Figura 5). El porcentaje de reducción del flujo sanguíneo portal inducido por el propranolol ($-23.2 \pm 2.02\%$), fue significativamente mayor que el porcentaje de reducción del flujo sanguíneo hepático ($-17.9 \pm 4.7\%$, $p < 0.01$).

La administración aguda de propranolol redujo de manera significativa el aclaramiento hepático de verde de indocianina y el aclaramiento hepático intrínseco.

4.2.4-RESPUESTA AL PROPRANOLOL

En 35 de los 60 pacientes (58.3%) que recibieron propranolol, la reducción del gradiente de presión venosa hepática fue mayor del 20% (respondedores). En 17 de estos 35 pacientes, el gradiente de presión venosa hepática disminuyó por debajo de 12 mm de Hg, después de la administración de propranolol. Igualmente, en dos pacientes, el gradiente de presión venosa hepática disminuyó por debajo de 12 mm de Hg, aunque el porcentaje de descenso fue menor del 20%. En estos dos pacientes, el gradiente de presión venosa hepática basal fue, respectivamente, de 12.5 y 10 mm de Hg, y no han sido incluidos en el grupo de respondedores al propranolol.

4.2.5- DIFERENCIAS ENTRE RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES

Los resultados que se presentan a continuación, se encuentran resumidos en la tabla 3 y 4 y expresados en porcentaje de cambio en la figura 8. La reducción media del gradiente de presión venosa hepática fue de $-26.4 \pm 1.3\%$ en los respondedores y de $-1.9 \pm 0.8\%$ en los no respondedores ($p < 0.0001$).

No existieron diferencias significativas en la reducción de la frecuencia cardíaca ni del índice cardíaco. Por el contrario, el flujo sanguíneo del antebrazo fue mayor en los pacientes que presentaron respuesta al propranolol (8.08 ± 0.4 ml/min %) que en aquellos que no la presentaron (6.95 ± 0.4 ml/min %). La reducción de estos tres parámetros tras el β -bloqueo fue también mayor en el grupo de los pacientes respondedores. Sin embargo, no se encontró correlación entre el grado de reducción del gradiente de presión venosa hepática y el de la frecuencia cardíaca ($r=0.14$) o el índice cardíaco ($r=0.28$).

Tal y como se observa en la figura 8, la reducción del flujo sanguíneo portal fue mayor en el grupo de pacientes respondedores que en los pacientes no respondedores. Esta reducción del flujo fue a expensas de la reducción de la velocidad sanguínea portal, ya que el diámetro de la vena porta permaneció invariable en ambos grupos.

Los episodios previos de sangrado variceal y la etiología de la enfermedad hepática fueron las únicas variables clínicas que se relacionaron con la respuesta esplácnica al propranolol, tal y como se muestra en la tabla 4. Diecisiete de los 28 no respondedores habían presentado al menos un episodio de sangrado por varices, y sin embargo, solo 8 de los 32 respondedores habían sangrado previamente (60.7% vs

Tabla 3. COMPARACIÓN DE LOS DATOS HEMODINÁMICOS SISTÉMICOS Y ESPLÁNICOS BASALES Y DESPUÉS DE PROPRANOLOL, EN RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES

	RESPONDEDORES (n = 23)			NO RESPONDEDORES (n = 37)		
	BASAL	PROPRANOLO	%	BASAL	PROPRANOLO	%
Frecuencia cardíaca (l.p.m)	80,3 ± 3,0	64,3 ± 1,9 ^a	-18 ± 0,9	72,4 ± 1,9 ^d	60,3 ± 1,5 ^a	-16,9 ± 0,5
Presión arterial media (mmHg)	85,4 ± 1,3	86,7 ± 1,4	-1,3 ± 1,5	85,0 ± 1,2	84,2 ± 1,2	-0,8 ± 0,6
Índice cardíaco (L/min.m ²)	4,21 ± 0,1	3,21 ± 0,1 ^a	-20,2 ± 1,5	3,89 ± 0,2 ^d	3,32 ± 0,2 ^a	-16,4 ± 1,2
Presión venosa hepática enclavada (mmHg)	23,7 ± 0,7	19,9 ± 0,5 ^a	-16,1 ± 1,3	25,1 ± 0,5	23,6 ± 0,6 ^a	-6,20 ± 0,8 ^a
Presión venosa hepática libre (mmHg)	7,3 ± 0,6	7,9 ± 0,5 ^c	17,4 ± 4,6	6,8 ± 0,4	7,2 ± 0,4 ^c	5,9 ± 3,0 ^f
Gradiente de P. venosa hepática (mmHg)	16,7 ± 0,5	12,0 ± 0,6 ^a	-27,1 ± 1,4	18,2 ± 0,7	16,5 ± 0,6 ^a	-9,3 ± 0,8 ^a
Flujo sanguíneo hepático (ml/min)	1428 ± 171	1235 ± 148	-13,9 ± 4,4	1281 ± 182	1114 ± 177	-13,1 ± 5,4
Velocidad sanguínea portal (cm/seg)	10,8 ± 0,4	7,3 ± 0,3 ^a	-30,0 ± 1,9	10,3 ± 0,5	9,2 ± 0,5 ^a	-9,1 ± 1,9 ^a
Diámetro vena porta (ntm)	14,8 ± 0,3	14,6 ± 0,5	-0,76 ± 0,3	14,9 ± 0,2	14,8 ± 0,2	-0,59 ± 0,3
Flujo sanguíneo portal (ml/min)	1141 ± 67	745 ± 63 ^a	-34,3 ± 2,2	1115 ± 57	992 ± 53 ^c	-10,4 ± 1,1 ^a
Flujo sanguíneo del antebrazo (ml/min%)	8,2 ± 0,4	6,51 ± 0,4 ^a	-24,5 ± 2,7	6,81 ± 0,4 ^d	5,89 ± 0,6 ^a	-12,6 ± 2,1 ^a

Basal vs propranolol: ^a p < 0,001; ^b p < 0,01; ^c p < 0,05

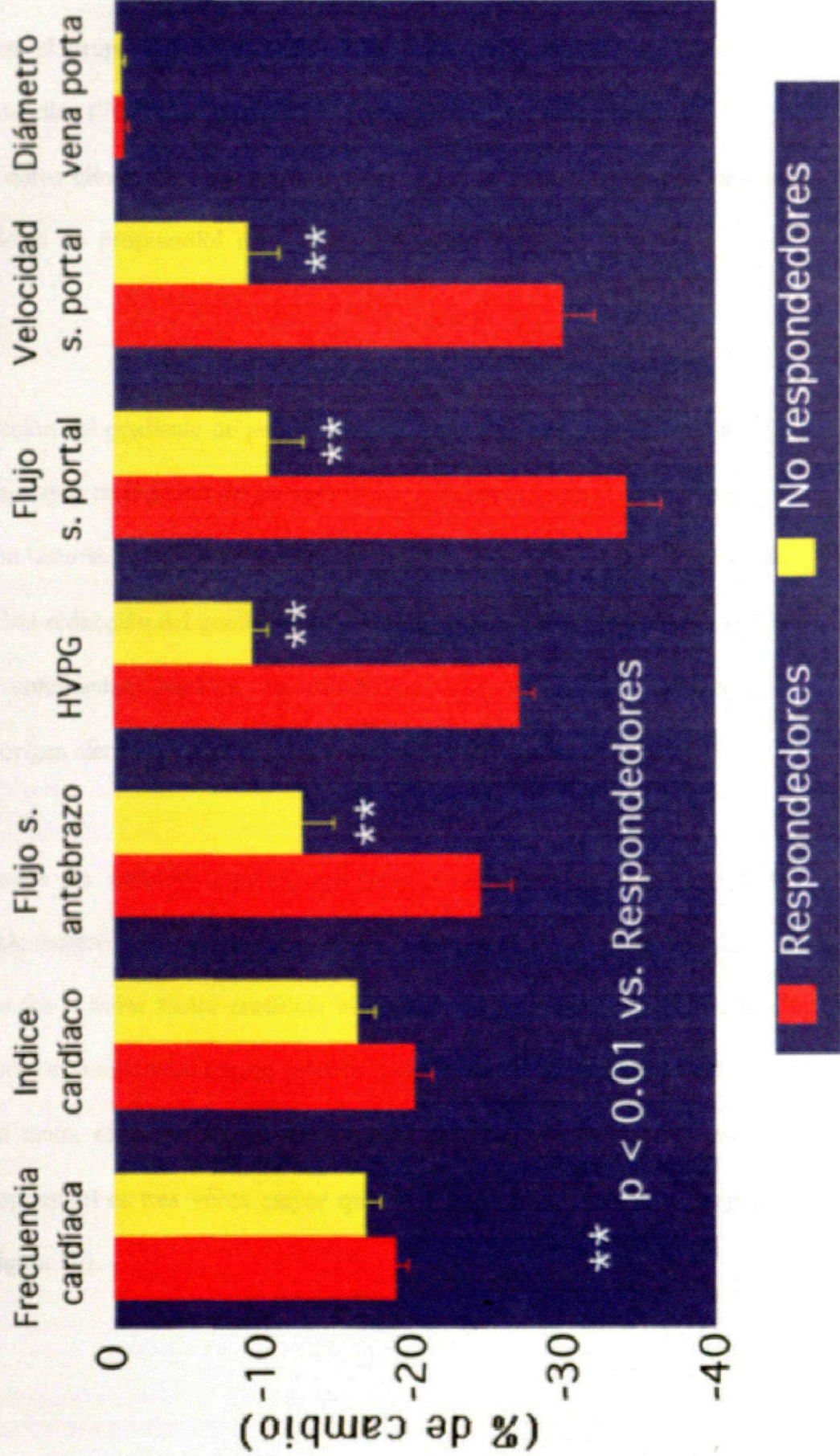
Basal de respondedores vs no respondedores: ^d p < 0,05

% cambio de respondedores vs no respondedores: ^a p < 0,01; ^f p < 0,05

Tabla 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	p
Nº de pacientes	23	37	
Edad (años)	48,7 ± 1,7	51,8 ± 2,2	NS
Sexo (% varones)	78,8	78,6	NS
Etiología (% alcohólicos)	42,4	70,3	< 0,05
Sangrado varical previo (%)	21,7	56,7	< 0,01
Presencia de ascitis	24,2	25,0	NS
Grado de Child	6,7 ± 0,2	6,5 ± 0,3	NS
Dosis de propranolol (mg)	12,2 ± 2,6	12,4 ± 2,2	NS

Figura 8: Grupo Propranolol Respondedores vs. No respondedores

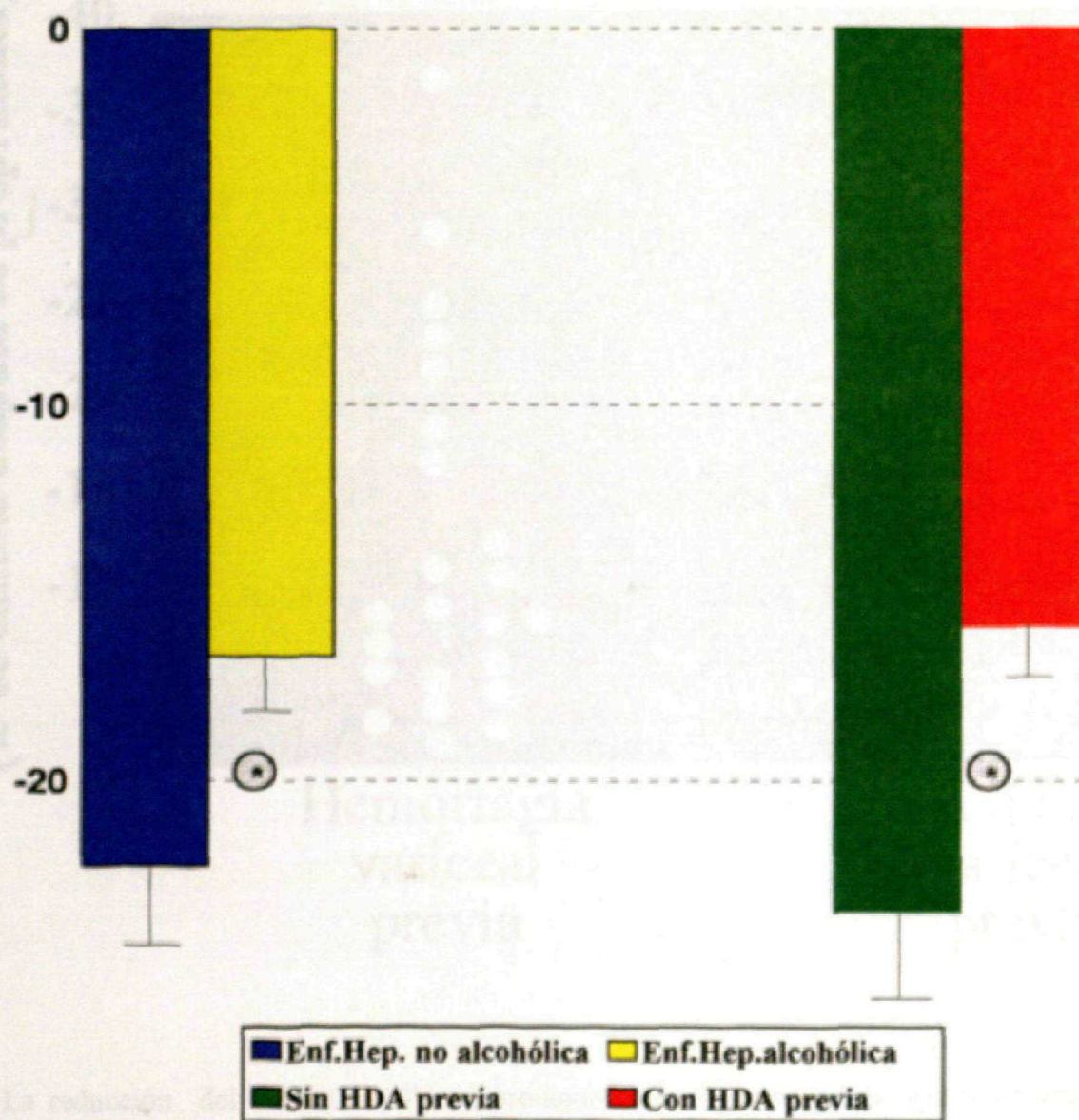


25.0%, $p < 0.01$). Con respecto a la etiología de la enfermedad hepática, de los 33 pacientes con enfermedad hepática de origen alcohólico, solo respondieron 14 (42.4%) mientras que en el grupo de 27 enfermos con hepatopatía crónica de origen no alcohólico, 19 de ellos (70.3%) respondieron al tratamiento con propranolol ($p < 0.05$). El resto de los datos clínicos basales como la edad, sexo, presencia de ascitis, tamaño variceal o la dosis de propranolol no fueron diferentes entre respondedores y no respondedores.

La reducción del gradiente de presión venosa hepática tras la administración de propranolol fue mayor en el grupo de pacientes que no habían sangrado, con respecto a los pacientes con historia previa de sangrado variceal (-23.5 ± 1.6 vs -10.9 ± 1.6 mm de Hg, $p < 0.01$). Esta reducción del gradiente fue también significativamente mayor en los pacientes con enfermedad hepática no alcohólica, con respecto a aquellos con enfermedad de origen alcohólica (-22.3 ± 2.1 vs $-16.7 \pm 1.3\%$, $p < 0.05$) (Figura 9).

Entre todas las variables clínicas, analíticas o hemodinámicas, el análisis de regresión múltiple mostró que la presencia de un episodio previo de sangrado por varices esofagogástricas fue el único factor predictor independiente de la ausencia de respuesta de la presión portal al propranolol (riesgo relativo 3.42, intervalo de confianza 1.50-7.41, $p < 0.01$). Por lo tanto, el riesgo de que un paciente con sangrado variceal previo no responda al propranolol es tres veces mayor que el de un paciente no haya sangrado previamente (Figura 10).

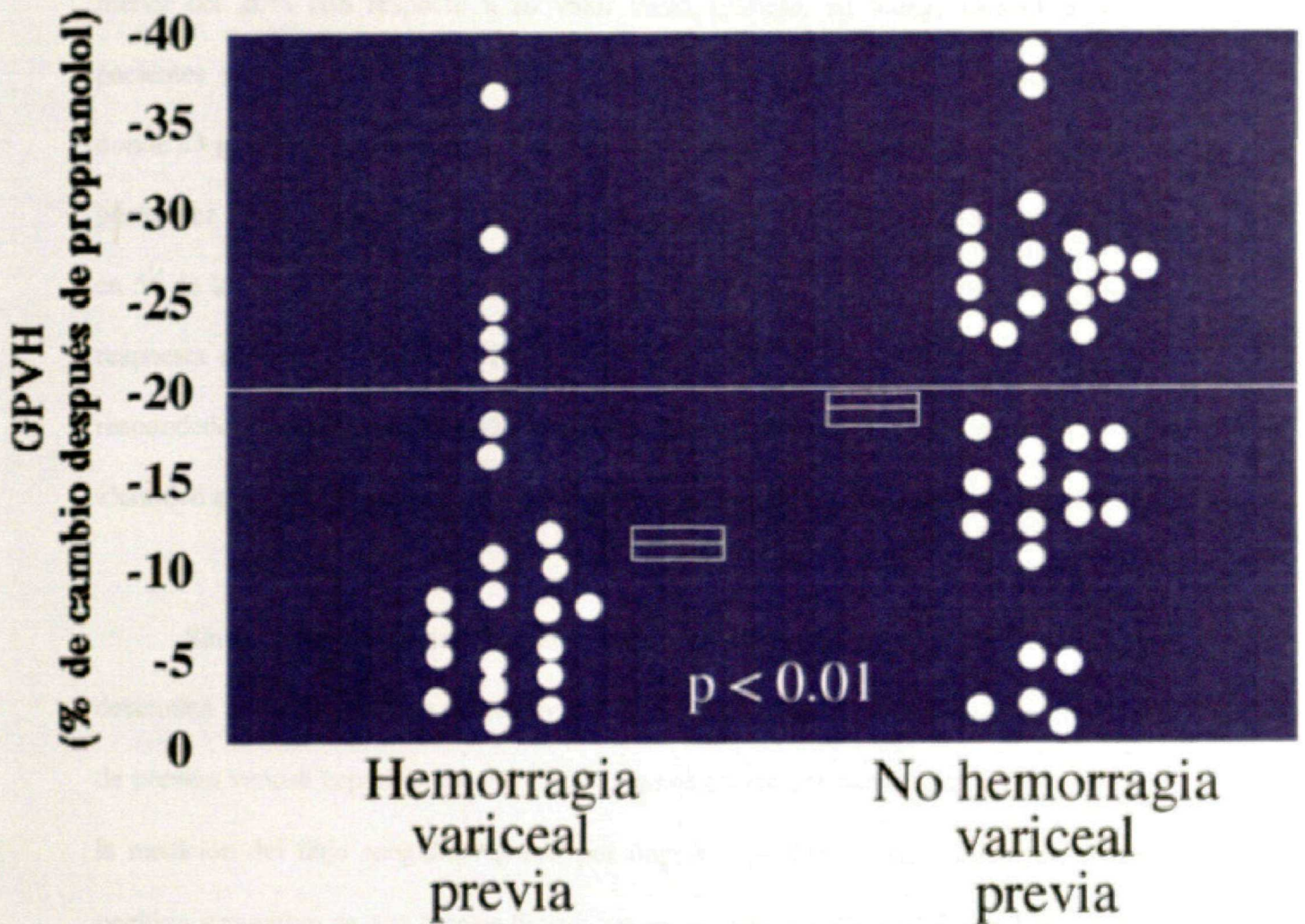
Figura 9. Porcentaje de cambio del gradiente de presión venosa hepática



⊙ $p < 0,01$

Figura 10.

RESPUESTA DEL GPVH A PROPRANOLOL Y HEMORRAGIA VARICEAL PREVIA



La reducción del GPVH $> 20\%$ se produjo en un n° de pacientes significativamente menor en el grupo con hemorragia variceal previa, como demuestra la escasez de pacientes (puntos blancos) por encima de la línea media en ese grupo. Además el descenso medio del Gradiente de Presión Venosa Hepática fue del 10% en el grupo de pacientes con hemorragia variceal previa, mientras que en el grupo sin hemorragia variceal previa fue cercano al 20%

4.2.6-EFICACIA DIAGNÓSTICA DEL FLUJO SANGUÍNEO PORTAL Y DEL FLUJO SANGUÍNEO DEL ANTEBRAZO

La disminución del flujo sanguíneo portal por doppler en una cuantía mayor o menor del 20% con respecto a su valor basal, permite, en teoría, identificar a los pacientes respondedores y no respondedores, respectivamente. En nuestro estudio, donde 33 pacientes fueron respondedores al propranolol, la medición del flujo sanguíneo portal por Doppler identificó la respuesta al fármaco en el 91.8% de las veces; es decir, en 56 de los 60 pacientes, se identificó un patrón de respuesta que correspondía con la respuesta o no al propranolol (Tabla 5). Este método permitió la identificación a los respondedores al propranolol (valor predictivo positivo) en el 91.2% de las ocasiones, e identificó en el 96.1% de los casos, a los no respondedores (valor predictivo negativo).

Sin embargo, la eficacia diagnóstica de la pletismografía de oclusión venosa, que determinó el flujo sanguíneo del antebrazo, en la predicción de la respuesta del gradiente de presión venosa hepática fue del 68.3%, significativamente menor que la obtenida por la medición del flujo sanguíneo portal por doppler ($p < 0.05$). Los valores predictivos positivo y negativo de esta técnica fueron, respectivamente 7.1% y 61.8% (tabla 5).

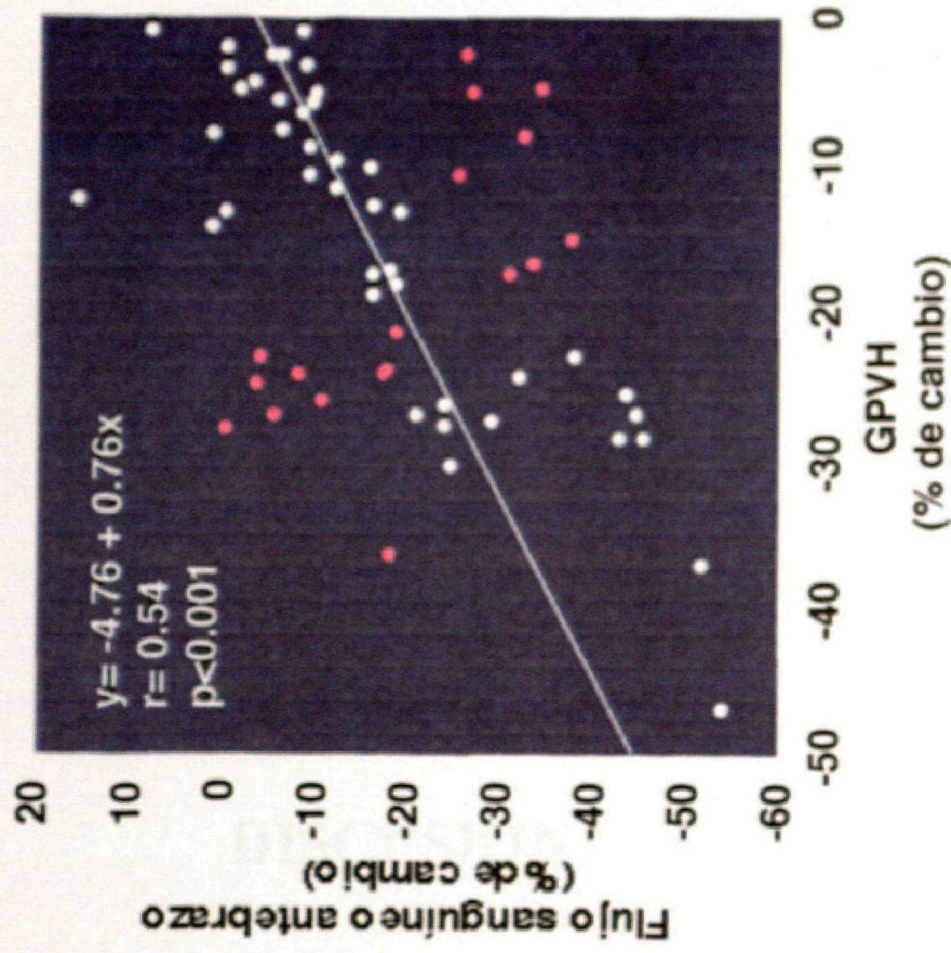
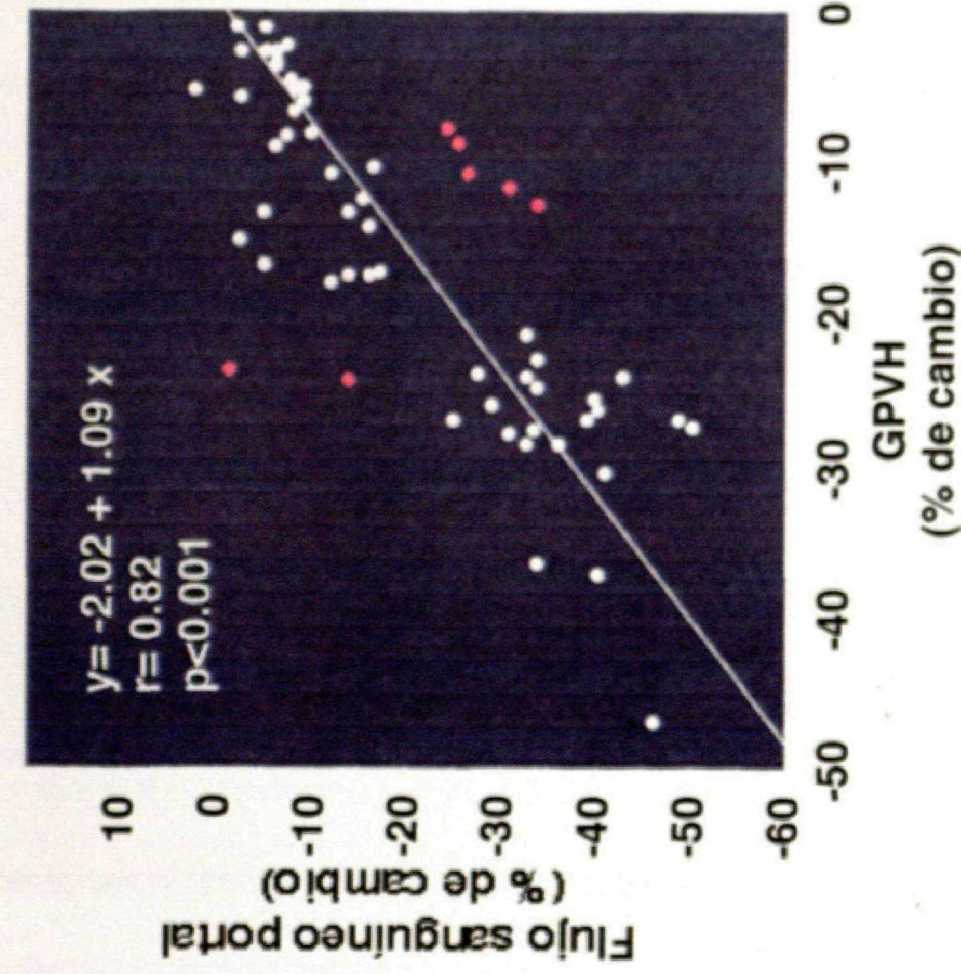
La correlación entre los cambios en el gradiente de presión venosa hepática y los flujos sanguíneos portal y del antebrazo se expresan en la figura 11. Los puntos blancos significan aquellos pacientes para los que ambas técnicas fueron concordantes, bien sea para la detección de pacientes respondedores como de los no respondedores. Por el contrario, los puntos rojos significan aquellos pacientes para los que ambas técnicas fueron discordantes.

Tabla 5. PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA DEL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA

	FLUJO SANGUÍNEO PORTAL	FLUJO SANGUÍNEO DEL ANTEBRAZO
Sensibilidad	91,3% (0,72 - 0,99)	54,5% (0,41 - 0,76)
Especificidad	86,5% (0,71 - 0,95)	76,3% (0,55 - 0,89)
Valor predictivo positivo	80,7% (0,61 - 0,93)	57,1% (0,52 - 0,88)
Valor predictivo negativo	94,1% (0,80 - 0,99)	74,3% (0,44 - 0,78)
Eficacia diagnóstica	88,3% (0,77 - 0,95)	68,3% (0,53 - 0,78)

Los valores entre paréntesis representan el intervalo de confianza (95%)

Figura 11: Correlación entre los cambios en GPVH y flujos sanguíneos portal y del antebrazo



• Concordancia • Discordancia

DISCUSION

El presente estudio confirma la utilidad de la ecografía-doppler para monitorizar los cambios hemodinámicos agudos, y demuestra la eficacia de este método para la determinación de la respuesta de la presión portal al propranolol. Igualmente demuestra la baja eficacia diagnóstica de la pletismografía de oclusión venosa en la valoración de esa respuesta. Por último, profundiza en el estudio de los factores que pueden influenciar la respuesta del lecho vascular esplácnico a los betabloqueantes.

La medición del flujo portal mediante ecografía-doppler es una técnica segura, no invasiva, cuantitativa y que no afecta al flujo sanguíneo, aunque su eficacia y reproducibilidad han sido cuestionadas en diferentes estudios. En condiciones fisiológicas, el flujo portal no es constante, estando influenciado por numerosos factores como la respiración (Bolondi y cols, 1982), la postura, el ejercicio físico (Bandi y cols, 1996), la ingestión de alimento (Gaiani y cols, 1989), hormonas (Bolondi y cols, 1990) o fármacos (Zoli y cols, 1986; Gaiani y cols, 1991). Incluso se ha descrito que la presión portal presenta unas variaciones circadianas siendo máxima a las 9.00 am. y mínima alrededor de las 19.00 horas (Alvarez y cols, 1994). Esto implica que ante cualquier medición va a existir una variabilidad propia del flujo portal, que no puede ser atribuida a la técnica utilizada. Esta variabilidad puede minimizarse mediante la realización de los estudios en pacientes cuyas condiciones antes citadas sean homogéneas.

Para el cálculo del flujo portal se multiplica la velocidad de la sangre portal por el área de la vena porta. La medida de esta área es compleja ya que la vena porta no siempre es circular y además un error al estimar el diámetro del vaso resulta en un error

exponencial al determinar el flujo portal: una diferencia de 1 mm en un vaso de aproximadamente 10 mm puede causar un error del 20% (Burns y cols, 1985). Sin embargo se acepta que las repetidas mediciones del diámetro del vaso reducen el error de calculo a un 10% (Bolondi y cols, 1991).

Existe una variabilidad dependiente del cálculo del flujo portal por diferentes equipos de ecografía, e incluso con el ángulo en que se coloca el transductor, aún utilizando el mismo equipo. Esto implica que en las determinaciones se debe utilizar el mismo equipo, el mismo transductor y el mismo ángulo de insonancia.

La reproducibilidad de las medidas del flujo portal por medio de Doppler ha sido objeto de recientes estudios. Sabba y cols (1990) estudiaron la variación intra e interobservador de la medición seriada del flujo portal por eco-doppler en pacientes sanos y en pacientes cirróticos, utilizando el coeficiente de correlación intraclass. Para uno de los investigadores, la concordancia intraobservador fue buena para los pacientes sanos y excelente para los pacientes cirróticos. Para el otro investigador la concordancia fue pobre en los pacientes sanos y buena para los pacientes cirróticos. La variabilidad intraobservador fue pequeña cuando las exploraciones se realizaron en el mismo día, existiendo tendencia al incremento cuantos más días transcurren. La variabilidad interobservador fue grande.

El hecho de que la variabilidad fuera menor para los pacientes cirróticos que para los sanos se explica, por un lado, por el mayor diámetro de la vena porta en los pacientes con hipertensión portal y por la respuesta disminuida del diámetro portal en estos pacientes a estímulos fisiológicos como la respiración o la comida (Bolondi y cols,

1982). La variabilidad interobservador elevada podría explicarse por la diferencia en experiencia entre ambos investigadores, uno de ellos japonés y otro americano. Además, la comparación no se realiza con la media de una serie de mediciones sino con medidas simples. Este aspecto, que desde el punto de vista metodológico es correcto, no lo es desde el punto de vista práctico, ya que se reduce la variabilidad al comparar la media de una serie de determinaciones.

De Vries y cols (1991) encuentra un coeficiente de variación intra-inter observador del 24% en la medición por doppler del flujo portal y de la velocidad portal en pacientes sanos y del 9% para el diámetro portal. En este estudio los diferentes observadores utilizan diferentes ángulos de insonación y no descartan a aquellos pacientes en que la visualización ecográfica del tronco portal no es correcta. Además, la determinación del flujo portal se realizó en la confluencia de la vena mesentérica superior, la vena esplénica y la división hiliar de la vena porta. La mayoría de los autores, sin embargo, utilizan el punto de corte de la arteria hepática y el tronco portal, ya que es un punto más definido y menos variable.

Todo lo expuesto previamente indica que la medición del flujo portal por medio de eco-doppler esta afectada por una serie de factores que influyen en su variabilidad. Sin embargo, la variabilidad inter e intra observador es un problema para la mayoría de las técnicas diagnósticas. Para el diagnóstico de una biopsia hepática se han publicado variabilidades del 57-66% y 81% (Theodossi y cols, 1980). De igual manera en un reciente estudio sobre presencia, tamaño de las varices y signos rojos, la variabilidad es del 50-66% (The Italian Liver Cirrhosis Project, 1987; Bendtsen y cols, 1990; Cales y cols, 1990b). Incluso, la medición del gradiente de presión venosa hepática por medio de

cateterismo de venas suprahepáticas, considerado como método de referencia en la valoración de la presión portal, presenta una variabilidad del 7% (Armoris y cols, 1997). Pese a estos datos, nadie cuestiona el valor clínico de estas técnicas.

En el presente estudio, se realizó el estudio con eco-doppler por un único observador en todos los pacientes, utilizando siempre el mismo equipo antes e inmediatamente después de la infusión intravenosa de placebo o propranolol. Este diseño controlado disminuyó de manera importante las fuentes de variabilidad. En el corto tiempo entre la exploración antes de la infusión y la que se realizó inmediatamente después, los cambios fisiológicos en la presión y el flujo portal son muy pequeños, como demuestra el hecho de la ausencia de diferencias significativas entre las mediciones basales y las obtenidas tras la infusión de placebo. Igualmente se utilizó como valor de comparación la media de varias determinaciones seriadas, con el fin de que la variabilidad fuera menor.

Los valores cuantitativos, expresados en mililitros por minuto, del flujo portal obtenidos por eco-doppler reflejan el flujo portal actual, que puede ser diferente del flujo portal real. La validez de la monitorización de los cambios en el flujo portal y en la velocidad portal por eco-doppler de un paciente en diferentes condiciones es universalmente aceptada (Barbara y cols, 1990), ya que las posibles fuentes de error en la medición de los valores absolutos afectan a las dos determinaciones por igual. La ausencia de cambios en el flujo portal tras la infusión de placebo observada en nuestro estudio, confirma la utilidad del eco-doppler en la monitorización de los cambios hemodinámicos agudos que se producen en el flujo portal tras la infusión de una

sustancia vasoactiva que han publicado otros investigadores (Zoli y cols, 1986; Gaiani y cols, 1991; Sabbá y cols, 1992).

En nuestro trabajo, los cambios en el flujo portal fueron a expensas de los cambios en la velocidad sanguínea portal, no modificándose el diámetro de la vena porta en los pacientes cirróticos estudiados, ya fueran respondedores o no respondedores. Sabba y cols (1990) estudiaron en un grupo de pacientes cirróticos las modificaciones que se producían en el flujo portal, determinado por eco-doppler, en respuesta a la comida o a la infusión de propranolol. Sus datos demostraron que el diámetro de la vena porta en pacientes cirróticos permanece constante y que por lo tanto no debe ser evaluado como una variable a la hora de calcular el flujo sanguíneo portal. Numerosos estudios han demostrado una hiporespuesta del diámetro portal ante diferentes estímulos (Zoli y cols, 1986; Gaiani y cols, 1991; Gaiani y cols, 1989), que podría explicarse por la máxima dilatación que presenta la vena porta en estos pacientes. Ello conduce a asumir que en estos pacientes, los cambios hemodinámicos agudos en el flujo sanguíneo portal a los estímulos fisiológicos o farmacológicos, se deben a los cambios que se producen en la velocidad sanguínea portal. Por tanto, la medición mediante eco-doppler de los cambios en la velocidad sanguínea portal valoraría de manera exacta los cambios en el flujo sanguíneo portal. Todos estos datos sugieren que se podría eliminar las mediciones del área de la vena porta, que simplificaría de manera importante la cuantificación de los cambios hemodinámicos portales por eco-doppler, y disminuiría la variabilidad de esta técnica en pacientes cirróticos.

La introducción de los betabloqueantes, y en especial el propranolol, en el tratamiento de la hipertensión portal constituye uno de los pasos más importante en el

tratamiento farmacológico de este síndrome. Numerosos estudios han demostrado que el propranolol produce una vasoconstricción arteriolar esplácnica resultando en un descenso del flujo venoso portal y en la presión portal. Esta reducción del flujo portal esta condicionada por el bloqueo de los receptores β_1 , que disminuye el índice cardíaco y por el bloqueo de los receptores β_2 que produce vasoconstricción esplácnica. El objetivo de este tratamiento farmacológico es conseguir la mayor reducción posible del gradiente de presión venosa hepática, sin que por ello exista toxicidad dependiente del propranolol. Una reducción en el gradiente de presión venosa hepática mayor del 20% con respecto a su valor basal y preferiblemente por debajo de 12 mm de Hg ha demostrado ejercer un efecto protector contra el sangrado por varices e incrementar la supervivencia (Bernard y cols, 1997). Sin embargo, existe una marcada heterogeneidad de la respuesta a estos fármacos encontrando en los diferentes estudios publicados entre un 30 y un 50% de pacientes no respondedores a esta terapia. Numerosos estudios han demostrado que la ausencia de respuesta no se relaciona con ningún parámetro clínico ni hemodinámico (Bosch y cols, 1984b; Vorovioff y cols, 1987). Es, por lo tanto, fundamental la identificación de estos pacientes no respondedores, para poder instaurar en ellos un tratamiento efectivo, bien sea endoscópico o farmacológico. Es un hecho de eficacia clínica demostrada que la terapia combinada de fármacos con diferentes mecanismos de acción sobre el lecho vascular esplácnico, como es el propranolol y el 5 mononitrato de isosorbide, posee un efecto sinérgico en la reducción de la presión portal, hecho que se muestra extraordinariamente beneficioso para los pacientes no respondedores. Otra posibilidad es instaurar un tratamiento endoscópico, especialmente en aquellos pacientes que ya hayan sangrado previamente. La ligadura endoscópica de varices ha demostrado ser un método eficaz de prevenir el resangrado (D'Amico y cols, 1995).

Idealmente, la respuesta a propranolol debe valorarse entre 1 y 3 meses después del inicio de la terapia. Feu y cols (1995) demostraron que existe correlación entre los datos hemodinámicos a los 3 meses del inicio de la terapia, y los eventos clínicos, por lo que parece un buen momento para valorar la respuesta de la presión portal al propranolol. En la actualidad, la valoración de esta respuesta efecto solo puede llevarse a cabo mediante la medición del gradiente de presión venosa hepática antes y después de la infusión de esta sustancia. Este procedimiento es invasivo, presenta las complicaciones inherentes a todo estudio endovascular, es caro, necesita personal especializado y solo se realiza en hospitales de tercer nivel. El presente estudio evalúa las técnicas que permiten la valoración cuantitativa del flujo portal y del flujo del antebrazo de una manera no invasiva ante la infusión al propranolol, y si los cambios observados en estos flujos pueden predecir la respuesta de la presión portal al propranolol.

Nuestros resultados indican que en los pacientes respondedores al propranolol se produce una reducción significativamente mayor del flujo portal, medido por ecodoppler, en comparación con los pacientes no respondedores. Este descenso se produce en base a una reducción significativamente mayor de la velocidad sanguínea portal, ya que no se modifica el diámetro de la porta. En nuestro trabajo, la eficacia diagnóstica de la medición del flujo sanguíneo portal en la predicción de la respuesta del gradiente de presión venosa hepática, tras la administración aguda de propranolol fue del 88.3%. El valor predictivo positivo de esta técnica es del 81% y el valor predictivo negativo es del 94%, permitiendo la diferenciación entre pacientes respondedores y no respondedores. Dado el valor del valor predictivo negativo, detecta con mayor eficacia a los pacientes no respondedores, aspecto de mucha importancia clínica para poder elegir un tratamiento alternativo para ellos. La correlación entre los cambios del gradiente de presión venosa

hepática y el flujo sanguíneo portal se explica porque el efecto depresor de la presión portal producido por el propranolol es una consecuencia directa de la reducción del gasto cardíaco y de la vasoconstricción esplácnica. Estos resultados indican que la monitorización en los cambios del flujo sanguíneo portal mediante eco-doppler puede ser utilizado como un marcador de la respuesta del gradiente de presión portal al propranolol a la administración aguda de propranolol. La importancia clínica de este hecho es grande, ya que con un método accesible, no invasivo, sin complicaciones y barato podemos valorar la respuesta de la presión portal al propranolol.

El flujo sanguíneo del antebrazo fue determinado mediante pletismografía de oclusión venosa, una técnica que ha demostrado su precisión para las determinaciones seriadas de flujo arterial (Levy y cols, 1979; Albillos y cols, 1995b). Las arterias de las extremidades poseen receptores β_2 , por lo que la administración de propranolol modifica el flujo sanguíneo arterial por disminución del gasto cardíaco (bloqueo β_1) y por vasoconstricción arterial (bloqueo β_2). La reproducibilidad de esta técnica esta demostrada por la baja variabilidad de las mediciones consecutivas y la ausencia de cambios significativos con la infusión de placebo. Sin embargo, en nuestro estudio, la eficacia diagnóstica de esta técnica en la predicción de la respuesta del gradiente de presión venosa hepática fue de 68,3%, siendo significativa la diferencia con la eficacia diagnóstica de la medición del flujo sanguíneo portal. Su valor predictivo positivo y negativo fue de 57% y 74%, igualmente inferiores a los obtenidos en la medición del flujo sanguíneo portal. La ausencia de correlación entre las mediciones efectuadas en el flujo sanguíneo arterial y el flujo sanguíneo portal podría explicarse por que en el tono vascular de las arterias de las extremidades influyen otros factores diferentes al bloqueo de los receptores β_2 , que no pueden ser revertidos por el propranolol. Recientemente

Luca y cols (1995) evaluaron la monitorización no invasiva mediante eco-doppler del flujo sanguíneo de la arteria femoral, valorando la respuesta de la presión portal al propranolol. Este estudio, que presentaba un diseño muy parecido al nuestro, encontró una eficacia diagnóstica de este método cercana al 70%. Los resultados de ambos estudios concluyen que la medición del flujo sanguíneo de las extremidades no puede utilizarse como un marcador fiable de la respuesta de la presión portal al propranolol.

Como ha sido comentado previamente, la respuesta del gradiente de presión venosa hepática al propranolol presenta una marcada variabilidad individual. El mecanismo de la ausencia de respuesta en el 30-50% de los pacientes no es del todo conocido. Numerosos estudios han valorado la relación entre la respuesta al propranolol y los datos basales clínicos y hemodinámicos de los pacientes, buscando algún parámetro que pudiera diferenciarlos a priori. La ausencia de respuesta ha sido atribuida a una mayor gravedad de la enfermedad hepática (Colman y cols, 1982; Rector y cols, 1985), a la presencia de ascitis (Vorovioff y cols, 1987; Pereira y cols, 1991), a la hiperestimulación del sistema nervioso adrenérgico (Gerbes y cols, 1986; Bendtsen y cols, 1990) o a la densidad de receptores β_2 linfocitarios (García-Pagan y cols, 1992). Sin embargo, otros investigadores no han encontrado relación entre la ausencia de respuesta y las variables anteriormente citadas (Groszmann y cols, 1990; Bosch y cols, 1984b; Garcia-Tsao y cols, 1986).

En el presente estudio, los pacientes respondedores presentaban valores basales más elevados de frecuencia cardíaca, índice cardíaco y flujo sanguíneo del antebrazo, que descendieron marcadamente con la administración de propranolol. Estos hallazgos sugieren que el estado circulatorio hiperdinámico en estos pacientes es mas intenso.

Estos resultados concuerdan con los publicados por Bendtsen y cols (1991), que en un estudio realizado tras la administración oral de propranolol, encontraron que los pacientes respondedores presentaban basalmente una resistencia vascular sistémica disminuida y un índice cardíaco mayor que los no respondedores. Considerando que la dosis y la vía de administración del propranolol fue la misma en los dos grupos de pacientes, y que el grado de bloqueo de los receptores beta fue correcto en ambos grupos, nuestros resultados podrían sugerir que los receptores beta de los pacientes respondedores presentaban basalmente una incrementada potencia de respuesta ante este fármaco. Este hecho, ha sido descrito previamente en aquellos pacientes con hipertensión arterial esencial que mostraban unos hallazgos clínicos de un estado circulatorio hiperdinámico beta-adrenérgico, que revertían de una manera rápida y uniforme con el propranolol.

La administración de propranolol redujo de manera significativa el aclaramiento hepático de verde de indocianina y el aclaramiento hepático intrínseco. La disminución del aclaramiento hepático de verde de indocianina puede ser debido a la reducción del flujo sanguíneo hepático que se produce tras la administración de propranolol y/o a una disminución de la capacidad de captación de ese pigmento por los hepatocitos. El aclaramiento hepático intrínseco indica la máxima capacidad hepática de aclaramiento del verde de indocianina, independientemente del flujo sanguíneo hepático. Por lo tanto, refleja la capacidad hepática de aclaramiento de esta sustancia. De acuerdo con la teoría de la "célula intacta", la disminución de la capacidad metabólica del hígado cirrótico se explica por una reducción en la masa celular hepática, y por una disminución de la capacidad de aclaramiento de los hepatocitos normales. La reducción significativa del aclaramiento hepático intrínseco tras la administración de propranolol, sugiere que este

fármaco inhibe la captación del verde de indocianina por los hepatocitos. Esta inhibición puede llevarse a cabo por tres mecanismos diferentes: por inhibición directa, por cambios en la unión a proteínas del verde de indocianina o por una redistribución de flujo sanguíneo intrahepático hacia áreas no funcionantes (Vinel y cols, 1988).

En nuestro estudio, la etiología de la enfermedad hepática de base fue uno de los factores que influyó en la respuesta al propranolol, siendo significativamente menor el número de pacientes con cirrosis hepática de origen alcohólico que respondió a este fármaco. Este hecho, ya publicado por otros investigadores (Feu y cols, 1993; Poynard y cols, 1987), puede explicarse por que la medición de la presión suprahepática enclavada en pacientes alcohólicos tras la administración de propranolol subestimó los cambios en la presión portal y por tanto en el flujo portal (Valla y cols, 1984). Este hecho podría explicarse por cambios en la resistencia vascular en el lecho esplácnico inducidos por el propranolol.

En este estudio, la respuesta hemodinámica a los betabloqueantes, fue valorada tras la infusión intravenosa de propranolol. Puede argumentarse que al utilizar esta vía de administración, los resultados obtenidos no pueden ser extrapolados a los obtenidos tras una administración prolongada oral. Existe una disparidad entre el grado de bloqueo de los receptores beta obtenido mediante administración oral o intravenosa, y entre la respuesta del gradiente de presión venosa hepática a la administración a corto o largo plazo del propranolol. La reducción de la frecuencia cardíaca y del índice cardíaco en nuestros pacientes indica que el grado de bloqueo de los receptores beta fue adecuado, y por lo tanto comparable con el que se puede obtener después de la toma crónica oral. Se ha demostrado que existe una mayor correlación entre el grado de beta-bloqueo obtenido

tras la administración aguda intravenosa y la administración crónica oral, que entre esta última y la administración aguda oral (Cleaveland y cols, 1972). Este fenómeno resulta de la formación, después de la administración aguda oral, de un metabolito activo, cuyos efectos desaparecen después de un tratamiento prolongado (Cleaveland y cols, 1972). Este metabolito no aparece en la administración aguda intravenosa del propranolol. Groszmann y cols (1990) observaron una concordancia cercana al 80% entre los efectos del propranolol sobre el gradiente de presión venosa hepática en los estudios de titulación y durante la administración oral crónica.

Realizando un análisis multivariado, la presencia de hemorragia variceal previa fue la única variable independiente asociada a una ausencia de respuesta al propranolol. La reducción media del gradiente de presión venosa hepática en pacientes que habían presentado un sangrado variceal fue significativamente menor que la obtenida en pacientes que no habían sangrado. Igualmente, el número de respondedores fue significativamente menor en el grupo de pacientes que habían sangrado previamente. La explicación más razonable se basa en el hecho de que un incremento en la resistencia vascular porto-colateral atenúa la reducción en la presión portal debido al descenso en el flujo sanguíneo portal. Este incremento en la resistencia porto-colateral ha sido demostrado en modelos experimentales y depende de la magnitud de la circulación colateral (Kroeger y cols, 1985). Este hallazgo es consistente con otros estudios recientemente realizados (Pereira y cols, 1991; Poynard y cols, 1987; Villanueva y cols, 1994), y sus implicaciones clínicas son relevantes. En primer lugar explica el menor efecto del propranolol en la prevención del resangrado que del primer sangrado. En un meta-análisis reciente (D'Amico y cols, 1995) se muestra que los betabloqueantes disminuyen en un 60% el riesgo del primer sangrado, mientras que disminuyen un 40% el

riesgo de resangrado. Igualmente, han sido necesarios muchos más estudios para demostrar la eficacia de los betabloqueantes frente a placebo en la prevención del resangrado que para demostrar su eficacia en la profilaxis del primer sangrado. Estos resultados señalan la importancia de la utilización de esta variable en la estratificación de los pacientes en los estudios que se vayan a realizar, utilizando nuevos fármacos o la combinación de estos, en el tratamiento de la hipertensión portal.

Conociendo que solo uno de cada cuatro pacientes que han sangrado previamente van a responder a propranolol y que son pacientes con un elevado riesgo de resangrado, es importante evaluar la respuesta de la presión portal a este fármaco. Este es el parámetro que, en los diferentes estudios publicados, se relaciona con la reducción de la incidencia de resangrado y con el aumento de la supervivencia. La valoración de esta respuesta se puede realizar de manera directa mediante cateterismo de venas suprahepáticas o indirecta, mediante la medición de los cambios en el flujo sanguíneo portal mediante ecografía-doppler, tal y como hemos demostrado en el presente estudio. Por otro lado, la reciente aparición de estudios en el que el tratamiento combinado con betabloqueantes y 5 mononitrato de isosorbide reduce de manera significativa la incidencia de resangrado por varices esofágicas, convierten a estos pacientes en unos candidatos adecuados para que el tratamiento farmacológico de primera elección sea el tratamiento combinado. De hecho, Garcia-Pagan y cols (1990b) encontraron una mayor reducción de la presión portal en aquellos pacientes que no habían respondido previamente al propranolol, objetivándose al final la misma reducción de la presión portal en respondedores y no respondedores. Por tanto la identificación de los pacientes no respondedores va a permitir añadir un fármaco vasodilatador que permita corregir esta respuesta.

CONCLUSIONES

- 1- La ultrasonografía de la vena porta con Doppler pulsado es un método eficaz para evaluar los cambios que en el flujo sanguíneo portal de los pacientes cirróticos se producen tras la administración aguda de propranolol.
- 2- En pacientes cirróticos con hipertensión portal, los cambios del flujo portal en respuesta a la administración aguda de propranolol se pueden valorar midiendo únicamente la velocidad sanguínea portal, pues el diámetro de la vena porta no varía.
- 3- La evaluación mediante ultrasonografía Doppler de los cambios que causa la administración aguda de propranolol en el flujo sanguíneo portal de los pacientes cirróticos permite estimar la respuesta del gradiente de presión portal a dicho fármaco.
- 4- La medida de los cambios que la administración aguda de propranolol causa en el flujo arterial del antebrazo de los pacientes cirróticos guarda una escasa correlación con los cambios originados en el gradiente de presión venosa hepática, y por tanto, no permite predecir la respuesta a dicho agente del gradiente de presión portal.
- 5- Entre las diferentes variables clínicas, analíticas y hemodinámicas estudiadas, el antecedente de hemorragia previa por varices es la única variable asociada de modo independiente a una ausencia de respuesta del gradiente de presión portal a propranolol.

BIBLIOGRAFIA

Albillos A, Lledo JI, Bañares R, Rossi Y, Iborra J, Calleja JL, Garrido A, Escartín P. Hemodynamic effects of alpha-adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology* 1994; 20: 611-17

Albillos A, Lledó JL, Rossi I, Pérez-Páramo M, Tabuenca MJ, Bañares R, Iborra J, Garrido A, Escartín P, Bosch J. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: Effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995a; 109: 1257-65

Albillos A, Rossi Y, Cacho G, Martínez MV, Millán Y, Abreu L, Barrios C, Escartín P. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in patients with cirrhosis. *Am J Physiol* 1995b; 268: G459-G464

Alvarez D, Golonbeck D, Lopez P, De las Heras M, Viola L, Sanchez S, Kolker M, Mastai R. Diurnal fluctuations of portal and systemic hemodynamic parameters in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 1198-203

Andreani T, Poupon RE, Balkau BJ et al. Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology* 1990; 12: 1413-19

Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: An old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997; 25: 245-8

Bandi JC, Francois E, Garcia-Pagan JC, Escorsell A, Moitinho E, palacios A, Bosch J, Rodes J. Propranolol prevents the increase of the hepatic venous pressure gradient caused by moderate physical exercise in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24: 257(A)

Barbara L The value of Doppler US in the study of hepatic hemodynamics. *J Hepatol* 1990; 10:353-355.

Bataille C, Bercoff E, Pariente EA, Valla D, Lebrec D. Effects of propranolol on renal blood flow and renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1984;86:129-33

Bendtsen F, Henriksen JH, Sorensen TIA, Christensen NJ. Effect of oral propranolol on circulating catecholamines in cirrhosis: relationship to severity of disease and splachnic hemodynamics. *J Hepatol* 1990; 10: 198-204

Bendtsen F, Henriksen JH, Sorensen TIA. Propranolol and haemodynamic response in cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 13: 144-8

Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL et al. Splachnic hemodynamics in crhonic portal venous hypertension. *Sem Liver Dis* 1986; 6: 287-98

Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest.Endosc* 1981; 27: 213-18

Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25: 63-70

Bolondi L, Gandolfi L, Arienti U et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142: 167-72

Bolondi L, Gaiani S, Li Bassi S, Casanova P, Zironi G, Barbara L. Effect of secretin on portal venous flow. *Gut* 1990; 31: 1306-10

Bolondi L, Gaiani S, Barbara L. Accuracy and reproducibility of portal flow measurements by doppler. *US J Hepatol* 1991; 13: 269-73

Bolondi L, Gatta A, Grozsmann RJ, Lebrec D, Nevens F, Sabba C, Sauerbruch T. Baveno II Consensus Statements: Imaging techniques and hemodynamic measurements in portal hypertension. Proceedings of Second Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies. R de Franchis. Blackwell Science 1996

Bosch J, Arrollo V, Betriu A, Mas A, Carrilho F, Rivera F, Navarro F, Rodes J. Hepatic hemodynamic and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 78: 92-9

Bosch J, Groszmann RJ. Measurements of azygous venous blood flow by a continuous thermal dilution technique: an index of blood flow through gastroesophageal collaterals in cirrhosis. *Hepatology* 1984a; 4: 424-29

Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Gaya J, Rigau J, Rodes J. Effects of propranolol on azygos blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 1984b; 4: 1200-5

Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Rigau J, Rodés J. Measurement of azygos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension: Clinical and hemodynamic correlations in 100 patients. *J Hepatol* 1985; 1: 125-39

Bosch J, Mastai R, Kravetz D et al. Hemodinamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Sem. Liver Dis* 1986; 6: 309-17

Bosch J, Navasa M, Garcia Pagan JC et al. Portal Hypertension *Med.Clin.North Am.* 1989; 79: 931-53

Bru C. Ecografia-Doppler en el estudio de la hipertensión portal. *Actualidades en Gastroenterología y Hepatología.* J. Rodes y C. Chantar. J.R. Prous Editores 1996:61-71

Burns P. Doppler flowmetry and portal hypertension. *Gastroenterology* 1987;92:824-26

Burroughs AK, D'Heygere F, Mc Intyre N. Natural history of bleeding in cirrhotics with varices and no previous bleeding. *Gut* 1986; 17: A 609

Cales P, Pierre- Nicolas M, Guell A, Mauroux JL, Franco A, Vinel JP, Gerard G, Pascal JP. Propranolol does not alter cerebral blood flow and functions in cirrhotic patients without previous hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1989; 9: 439 -42

Calès P, Desmorat H, Vinel JP, et al. Incidence of large esophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990a; 31: 1298-302

Cales P, Zabotto B, Meskens C et al. Gastric endoscopic features: Observer variability, interassociation and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990b; 98:156-62

Christensen E, Faverholdt L, Schnlinchting P et al. Aspects of natural history of gastrointestinal bleeding of cirrhosis and the effects of prednisolone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-52

Chojker M, Groszmann RJ. Measurements of portal systemic shunting in the rat by using labelled microspheres. *Am J Physiol* 1981; 240: G 371

Cleaveland CR, Shand DG. Effect of route of administration on the relationship between β -adrenergic blockade and plasma propranolol level. *Clin Pharm Ther* 1972; 13: 181-5

Colman JC, Jennings GL, McLean AJ, Mignot PR, Dudley D. Propranolol in decompensated alcoholic cirrhosis (Letter). *Lancet* 1982; 2: 1040-1

Colman J, Jones P, Finch C, Dudley F. Propranolol in the prevention of variceal hemorrhage in alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 12: 851 (A)

Conn HO, Lindenmuth WW, May CJ et al. Prophylactic porta-caval anastomosis in cirrhotic patients with esophageal varices. *N.Engl.J.Med.* 1965; 272: 1255-63

Conn HO, Lindenmuth WW, May CJ et al. Prophylactic porta-caval anastomosis. A tale of two studies. *Medicine* 1972; 51: 27-40

Conn H, Grace N, Bosch J, Groszmann RJ, Rodés J, Wright SC, Matloff DS, Garcia-Tsao G, Fisher R, Navasa M, Drewniak SJ, Atterbury CE, Bordas JM, Lerner E, Bramante C. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophagogastric varices: A multicenter, randomized clinical trial. *Hepatology* 1991; 13: 902-12

Dagradi AE. The natural history of esophageal varices in patients with alcoholic liver cirrhosis: an endoscopic and clinical study. *Am J Gastroenterol* 1972; 57: 520-40

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A Meta-Analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-54

Dasarathy S, Dwivedi M, Bhargava DK, Sundaram KR, Ramachandran K. A prospective randomized trial comparing repeated endoscopic sclerotherapy and propranolol in decompensated (child class B and C) cirrhotic patients .Hepatology 1992; 16: 89-94

De Franchis R, Primignani M. Why do variceal bleed. Gastro Clin North. Am 1992; 21: 1: 85-101

De Franchis R. Proceedings of the second Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutics strategies.1996 Blackwell Science.

De Vries PJ, Van Hattum J, Hockstra JBL, De Hooge P. Duplex doppler measurements of portal venous flow in normal subjects: inter and intra observer variability. J Hepatol 1991; 13: 358-63

Escorsell A, Feu F, Bordas JM, Garcia-Pagán JC, Luca A, Bosch J, Rodés J. Effects of isosorbide-5-mononitrate on variceal pressure and systemic haemodynamics in patients with cirrhosis. J Hepatol 1996; 24: 423-29

Feu F, Bordas JM, García-Pagan JC , Bosch J, Rodes J. Double blind investigation of the effects of propranolol and placebo on the pressure of the esophageal varices in patients with portal hypertension. Hepatology 1991; 13: 917-22

Feu F, Bordas JM, Luca A et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: Comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 1082-9

Feu F, García-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, Rodes J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-9

Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Santi V, Zironi G, Barbara L. Effect of meal on portal hemodynamics in healthy humans and in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1989; 9: 815-9

Gaiani S, Bolondi L, Fenyves D, Zironi G, Rigamonti A, Barbara L. Effects of propranolol on porto-systemic collateral circulation in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 824-9

García-Pagán JC, Feu F, Navasa M, Bru C, Ruiz del Arbol, Bosch J, Rodés J. Long-term hemodynamic effects of isosorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 1990a; 11:189-95

García-Pagán JC, Navasa M, Bosch J, Bru C, Pizcueta P, Rodés J. Enhancement of portal pressure reduction by the association of isosorbide-5-mononitrate to propranolol administration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990b; 11: 230-8

García-Pagán JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 869-73

García-Pagán JC, Navasa M, Rivera F, Bosch J, Rodés J. Lymphocyte β_2 adrenoceptors and plasma catecholamines in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2015-23

García-Pagan JC, Salmeron JM, Feu F et al. Effects of low sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1095-99

García-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher R, Conn H, Atterbury C, Glickman M. Portal pressure, presence of esophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-24

García-Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ, Conn HO, Bermann MM, Patrick MJC, Morse SS, Alberts JL. Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology* 1986; 6: 101-6

García-Tsao G, Groszmann RJ. Portal hemodynamics during nitroglycerin administration in cirrhotic patients. *Hepatology* 1987; 7: 805-9

Garden OJ, Motyl H, Gilmour WH et al. Prediction of outcome following acute variceal hemorrhage. *Br J Surg* 1985; 72: 91-5

Gerbes A, Remien J, Jüngst D, Sauerbruch T, Paumgartner G. Evidence for down-regulation of β_2 adrenoreceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986; 1: 1409-10

Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ, Hailliar K, Harrison PM, Williams R, Westaby D. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding esophageal varices. *Lancet* 1993; 342: 391-4

Glazer GM, Laing FC, Brown TW, Gooding GA. Sonographic demonstration of portal hypertension: the patent umbilical vein. *Radiology* 1980; 136: 161-3

Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-9

Greenfield ADM, Whitney RJ, Mowbray JF. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Br Med Bull* 1963; 19: 101-9

Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alpert J, Rodes J, Fisher R, Bermann M, Rofo S, Patrick M, Lerner E. Hemodynamic events in a prospective randomized clinical trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-07

Guarner C, Soriano J, Such J et al. Systemic prostacilin in cirrhotic patients; relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination. *Gastroenterology* 1992; 102: 303-9

Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal hemorrhage. *Lancet* 1990; 336: 153

Ideo G, Bellati G, Fesce E, Grimoldi D. Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics: a prospective randomized study. *Hepatology* 1988; 6: 6-9

Jackson FC, Perrin EB, Smith AG et al. A clinical investigation of the porta-caval shunt. Survival analysis of the prophylactic operation. *Am.J Surg* 1968; 115: 22-42

Juttner HJ, Jenney JM, Ralls PW et al. Ultrasound demonstration of porto-sistemic collaterals in cirrhosis and portal hypertension. *Radiology* 1982; 142: 459-63

Kleber G, Sauerbruch T, Ansari H, Paumgartner G. Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 1991; 100: 1332-37

Kotelanski M, Groszmann RJ, Cohn JN. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1972; 63: 102-7

Kravetz D, Bosch J, Armeris MT et al. Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics and plasma glucagon in portal hypertension rats. *Am.J. Physiol* 1988; 254: G322

Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of β -adrenergic blocking agents in a portal hypertensive rats model. *Hepatology* 1985; 5: 97-101

Kroeger RJ, Groszmann RJ. The effect of the combination of nitroglycerin and propranolol on splanchnic and systemic hemodynamics in a portal hypertensive rat model. *Hepatology* 1985; 5: 425-30

Laine L, el-Newibi HM, Migikovski B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1-7

Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-7

Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol-A medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980a; 2:180-82

Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980b; 79: 1139-44

Lebrec D, Berneau J, Rueff B et al. Gastrointestinal bleeding after abrupt cessation of propranolol administration in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 560

Lebrec D, Hillon P, Muñoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 2: 523-7

Lebrec D, Brailon A, Cales P et al. Influence of the stage of liver disease on systemic and splanchnic hemodynamic and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 1026(A)

Lebrec D, Poynard T, Caprou JP et al. Nadolol for prophylaxis of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A randomized trial. *J Hepatol* 1988; 7: 118-25

Levy BI, Valladares WR, Ghaem A, Matinaud JP. Comparison of plethysmographic methods with pulsed doppler blood flowmetry. *Am J Physiol* 1979; 236: H 899-H903

Luca A, García-Pagán JC, Feu F, Lopez-Talavera JC, Fernández M, Bru C, Bosch J, Rodés J. Noninvasive measurement of femoral blood flow and portal pressure response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 83-8

Martin TH, Taupignon A, Lavignolle A, Perrin D, Le Bodic L. Prevention des recidives hemorragiques du cirrotique: resultats d'un etude controlee comparant propranolol et sclerose endoscopique. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 833-7

Mc Sorley PD, Warren DJ. Effects of propranolol and metoprolol on the peripheral circulation. *Br Med J* 1978; 2: 1598-600

Merkel C, Gatta A, Marin R, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, Amodio P, Susanna S, Mazzaro C, Enzo E, Beltrane P, Sebastianelli G, and the GTIP. Nadolol vs. nadolol plus isosorbide-5-mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding: A multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1995; 23 (suppl. 1): 69 (A)

Mols P, Halleman R, Melot C, Lejeune P, Naeije R. Systemic and regional hemodynamic effects of isosorbide dinitrate in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 1989; 8: 316-24

Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakuamura T, Sakai M, Minaye T, Uchino H. Congestion index of the portal vein. *Am J Rev* 1986; 146: 735-9

Navasa M, Bosch J, Chesta J, Rodés J. Reduction of portal pressure by Isosorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 96: 1110-8

Pagliaro L, Burroughs AK, Sorensen TIA, Lebrec D, Morabito A, D'Amico G, Tinè F. Therapeutic controversies and randomized controlled trials: prevention of bleeding and rebleeding in cirrhosis. *Gastroenterol Int* 1989; 2: 71-84

Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, Madonia S, Luca A, Guerrera D, Puleo A, D'Antoni A. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. In: Portal hypertension. Pathophysiology and treatment. Bosch J, Groszmann RJ, eds. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1994; pp. 72-92

Pascal JP, Cales P and a Multicenter Study group. Propranolol in the prevention of the first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987; 317: 856-61

Passaretti A, Mazzotti G, De Franchis R et al. Esophageal motility in cirrhotics with and without esophageal varices. *Scand. J Gastroenterol* 1989; 24: 334-7

Pereira O, García-Pagán JC, Feu F, Cirera I, Luca A, Bosch J, Rodés J. Factors influencing the portal pressure response to propranolol administration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 133 (A)

Piai G, Minieri M, Catalano M et al. Prospective validation of two indexes of first variceal bleeding. *Gastroenterology* 1991; 100: 784(A)

Pizcueta MP, Pique JM, Bosch J et al. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulations of rats. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 184-90

Pizcueta MP, Pique JM, Fernandez M et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103: 1909-15

Poynard T, Lebrech D, Hillon P et al. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis :a prospective study of a factor associated with rebleeding. *Hepatology* 1987; 7: 447-51

Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrece D, and the Franco-Italian Multicenter Study Group. β -adrenergic antagonists in the prevention of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and oesophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized trials. *N Engl J Med* 1991; 324: 1532-38

Prade A, Bortoli A, Minoli G et al. The prediction of esophageal varices bleeding: NIEC score validation by an independent group. *Gastroenterology* 1990; 98: 109 (A)

Rector WG. Propranolol for portal hypertension: evaluation of therapeutic response by direct measurement of portal vein pressure. *Arch Intern Med* 1985; 145: 648-50

Reding P. Risk of hepatic encephalopathy in patients taking propranolol for portal hypertension. *Lancet* 1982; 1: 550

Richardson PDI, Withrington PG. The inhibition by glucagon of the vasoconstrictor actions of noradrenaline, angiotensin and vasopressin on the hepatic arterial vascular bed of the dog. *Br J Pharmacol* 1976; 57: 93

Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Feu F, Rodes J. Endoscopic measurements of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1989; 96: 873-80

Ring EJ, Lake JR, Roberts JP et al. Using transjugular intrahepatic porto-systemic shunts to control variceal bleeding before liver transplantation. *Ann Intern Med* 1992; 116: 304-9

Rossi VV, Cales P, Burtin P et al. Prevention of recurrent variceal bleeding in alcoholic cirrhotic patients: a prospective controlled trial of propranolol and sclerotherapy. *J Hepatol* 1991; 12: 283-9

Rossle M, Haag K, Ochs A et al. The transjugular intrahepatic porto-systemic stent shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994; 330: 165-71

Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Lafuente C et al. Variceal pressure response during propranolol therapy is useful in predicting the risk of variceal rebleeding. *J Hepatol* 1993; 18: S34

Sabba C, Weltin G, Cichetti DV, Ferraioli G, Taylor K, Nakamura T, Moriyasu F, Grozsmann RJ. Observer variability in echo-doppler measurements of portal flow in cirrhotic patients and normal volunteers. *Gastroenterology* 1990; 98: 1603-11

Sabba C, Ferraioli G, Buonamico P, Mahl T, Taylor KW, Lerner E, Albano O, Grozsmann RJ. A randomized study of propranolol on postprandial portal hyperemia in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1992; 102: 1009-16

Sabba C, Merckel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D, Bolondi L. Interobserver and interequipment variability of echo-doppler variability examination of the portal vein. Effect of a cooperative training program. *Hepatology* 1995; 21: 428-33

Sanyal AJ, Freedmann AM, Luketik VA. Transyugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) and pathophysiology of portal hypertension: endoscopic, radiologic and biochemical correlation. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1305-7

Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol* 1986; 250: G205-G212

Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, Sofia S, Di Febo G, Zironi G, Rigamoenti A, Miglioto M, Cavalli G, Barbara L. The relationship of endoscopy, portal doppler ultrasound, flowmetry and clinical and biochemical test in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 11-18

Sitzmann JV, Bulkley GB, Campbell K et al. Role of prostacilin in the splenic hiperemia contributing to portal hypertension. *Ann.Surg* 1989; 209: 322-7

Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982; 82: 968-73

Stiegmann GV, Goff JS, Michaneletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, Reveille RM, Sun JH, Lowenstein SR. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992; 326: 1527-32

Strauss E, De Sa MFG, Albano A, Lacet CMC, Leite MO, Maffei RA. A randomized controlled trial for the prevention of the first upper gastrointestinal bleeding due to portal hypertension in cirrhosis: sclerotherapy or propranolol versus control groups. *Hepatology* 1988; 8: 1395 (A)

The Italian Multicenter Project for Propranolol in Prevention of Bleeding. Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. *J Hepatol* 1989; 9: 75-83

The Italian Liver Cirrhosis Project. Reliability of endoscopy in the assesment of variceal features. *J Hepatol* 1987; 4: 93-98

The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal bleeding hemorrhage in patients wioth cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-9

The PROVA Study Group. Prophylaxis of first hemorrhage from esophageal varices by sclerotherapy, propranolol or both in cirrhotic patients: à randomized multicenter trial. *Hepatology* 1991; 14: 1016-24

Valla D, Bercoff E, Munu Y, Bataille C, Lebre C. Discrepancy between wedged hepatic venous pressure and portal venous pressure after acute propranolol administration in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 86: 1400-3

Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide. *Lancet* 1991; 337: 776-8

Viallet A, Marleau D, Huet M et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. *Gastroenterology* 1975; 69: 1297-300

Vileneuve JP, Pomier-Layrargues G, Infant-Rivard C et al. Propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A controlled trial. *Hepatology* 1986; 6: 1239-43

Villanueva C, Novella MT, Balanzó J, Soriano G, Guarner C, Vilardell F. Differences in portal pressure response to propranolol between patients with and without previous variceal bleeding. *Hepatology* 1994; 20: 106 (A)

Villanueva C, Balanzó J, Novella MT, Soriano G, Sanz S, Torras X, Cussó X, Guarner C, Vilardell F. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996; 334:1624-29

Vinel JP, Caucanas JP, Calés P, Suduca JM, Voigt JJ, Pascal JP. Effects of propranolol on metabolic activity of the liver in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1988;7:186-92

Vorobioff J, Bredfeldt J, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model. A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983; 244: G 52

Vorobioff J, Picabea E, Villaciencio R, Puccini V, Rossi O, Bordato J, Audano M. Acute and chronic hemodynamic effects of propranolol in unselected cirrhotic patients. *Hepatology* 1987; 7: 648-53

Wilkinson SP, Bernardi M, Smith IK, Jowett TP, Slater JDH, Williams R. Effect of β -adrenergic blocking drugs on the renin-aldosterone system, sodium excretion, and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1977; 73: 659-63

Young MF, Sanowski RA, Rasche R. Comparison and characterization of ulcerations induced by endoscopic ligation of esophageal varices versus endoscopic sclerotherapy. *Gastrointest. Endosc* 1993; 39: 119-22

Zemel G, Katzsen BT, Becker GJ, Benenati JF, Sallee S. Percutaneous transjugular portosystemic shunt. *JAMA* 1991; 266: 390-3

Zimmon DS, Kessler RE. The portal pressure-blood volume relationship in cirrhosis. *Gut* 1974; 15: 99-101

Zoli M, Dondi C, Marchesini G, Cordiani MR, Melli A, Pisi E. Splenic vein measurements in patients with liver cirrhosis: a case control study. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 641-6

Zoli M, Marchesini G, Brunori A, Cordiani MR, Pisi E. Portal venous flow in response to acute beta-blocker and vasodilatatory treatments in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6: 1248-51